

PHARMAKOKINETISCHE DATEN
ÜBER FLUORIDE NACH ZUFUHR
EINES NATÜRLICH FLUORIDHALTIGEN
MINERALWASSERS

Johann E. Hutsteiner

*Diss
München
1906*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0025

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BALNEOLOGIE UND
KLIMATOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. DREXEL

PHARMAKOKINETISCHE DATEN ÜBER FLUORIDE NACH ZUFUHR
EINES NATÜRLICH FLUORIDHALTIGEN MINERALWASSERS

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANSUNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
JOHANN E. HUTSTEINER
AUS
MÜNCHEN

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Schnizer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Drexel

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.4.1986

INHALT

EINLEITUNG	Seite
I. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	1
II. Chemische Zusammensetzung und Anwendungs- bereich der Karlsquelle	2
A. BASISDATEN ÜBER FLUORIDE	5
I. Vorkommen von Fluor	5
II. Aufnahme von Fluor durch den Menschen	6
III. Fluoridresorption	9
IV. Verteilung von Fluoriden im Körper	10
V. Retention von Fluoriden	10
VI. Fluoridausscheidung	11
VII. Regulierung der Fluoridbilanz	12
1. Das Alter als Regulationsmechanismus	12
2. Der Einfluß der Höhe der Fluoridzufuhr	13
3. Die Homöostase beeinträchtigende Faktoren	13
VIII. Pharmakodynamische Wirkungen von Fluoriden auf den Menschen	18
1. Wirkung auf den Knochen	18
2. Wirkungen auf die Zähne	20
2 a. Wirkungen auf den Zahnschmelz	20
2 b. Wirkungen auf den Zahnbelag	21
3. Die Toxizität der Fluoride	21

II.

B. FLUORIDANALYTIK	22
I. Vorbemerkungen	22
II. Theoretische Grundlagen der verwendeten Methode	22
III. Material und Methodik	26
1. Vorbemerkungen	26
2. Fluoridbestimmung im Trinkwasser	27
3. Fluoridbestimmung im Serum	27
4. Fluoridbestimmung im Speichel	28
5. Fluoridbestimmung im Urin	28
C. DARSTELLUNG DES VERSUCHSPLANES UND VERSUCHSABLAUFES	29
I. Bei der Bestimmung der Fluoridkonzentration in der Karlsquelle	29
II. Bei der Bestimmung der Fluoridkonzentration im Leitungswasser der Stadt Passau	30
III. Bei der Ermittlung der Konzentrationsprofile beim Menschen	30
1. 24-Stunden-Fluoridprofile im Serum nach ein- maliger Fluoridzufuhr	31
2. Bei vergleichenden 24-Stunden-Fluoridprofilen in Serum und Speichel nach einmaliger Fluorid- zufuhr	31
3. Beim Vergleich der Fluoridspiegel in Serum und Urin und Ermittlung der Gesamtfluoridausschei- dung im Urin unter längerer Fluoridzufuhr	32

III.

D. MESSERGEBNISSE	34
I. Fluoridgehalt der Karlsquelle	34
II. Fluoridgehalt des Leitungswassers der Stadt Passau	35
III. 24-Stunden-Konzentrationsprofile im Serum nach einmaliger Fluoridzufuhr	35
IV. 24-Stunden-Konzentrationsprofile in Serum und Speichel nach einmaliger Fluoridzufuhr	38
V. Fluoridspiegel in Serum und Urin sowie Gesamtfluoridausscheidung im 24-Stunden-Urin unter längerdauernder Fluoridzufuhr	45
E. BEWERTUNG UND DISKUSSION	52
I. Fluoridgehalt der Karlsquelle	53
II. Fluoridgehalt des Leitungswassers der Stadt Passau	54
III. Nüchternfluoridspiegel im Serum	54
IV. Nüchternfluoridspiegel im Speichel	55
V. Tagesprofile der Serumfluoridspiegel	56
VI. Tagesprofile der Speichelfluoridspiegel	59
VII. Fluoridspiegel im Serum unter länger- dauernder Fluoridzufuhr	61
VIII. Fluoridspiegel und Fluoridausscheidung im Urin unter längerdauernder Fluoridzufuhr	63
F. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	66

IV.

G. TABELLENANHANG

69

H. LITERATUR

79

FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Fluoride spielen in der präventiven Zahnheilkunde und in der Behandlung von Osteoporosen eine dominierende Rolle.

Epidemiologische Untersuchungen haben die signifikante Eindämmung der Karieshäufigkeit in Gebieten mit natürlich fluoridreichem Trinkwasser und nach kontrollierter Trinkwasserfluoridierung zweifelsfrei erwiesen.

In der Behandlung der Osteoporose sind Fluoride in Form von Natriumfluorid die einzige Substanz, mit der therapeutisch eine Zunahme der Knochendichte erreicht werden kann.

Demgegenüber wurde in der Balneologie der Bedeutung von natürlich vorkommenden Fluoriden in Tiefenwässern, Versandwässern und in zu Trinkkurenzwecken verwendeten Mineralwässern noch wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Dies ist erstaunlich, da der Fluoridgehalt solcher Wässer zum Teil relativ hoch ist.

Bisher wurden Konzentrationsprofile von Fluoriden in Körperflüssigkeiten (Serum, Speichel, Urin) fast ausschließlich nach Zufuhr von Natriumfluorid in Tablettenform oder in Trinkwasser gelöst, bestimmt. In der vorliegenden Arbeit sollen Basisdaten über Konzentrationsprofile nach Zufuhr eines natürlich fluoridhaltigen Mineralwassers gewonnen und mit bisher vorliegenden Daten verglichen werden.

Ferner soll überprüft werden, ob die Begleitungen dieses Mineralwassers die Resorption des enthaltenen Fluorids beeinträchtigen.

Das verwendete Mineralwasser stammt aus der Bohrung II in Griesbach im Rottal mit der Bezeichnung Karlsquelle.

Nach dem Gutachten des Institutes für Wasserchemie und Chemische Balneologie der Technischen Universität München, erstellt von Prof. Dr. K. E. Quentin und Mitarbeitern im Mai 1974, handelt es sich bei der Karlsquelle um eine fluoridhaltige Natrium-Hydrogencarbonat - Chlorid - Therme. Die chemische Untersuchung ergab folgende Analysenwerte pro kg Wasser:

Kationen:

Lithium:	0,24 mg (Li^+)
<u>Natrium:</u>	336,3 mg (Na^+)
Kalium:	13,8 mg (K^+)
Ammonium:	2,57 mg (NH_4^+)
Magnesium:	4,57 mg (Mg^{2+})
Calcium:	21,1 mg (Ca^{2+})
Strontium:	0,15 mg (Sr^{2+})
Mangan:	0,01 mg (Mn^{2+})
Eisen:	0,50 mg (Fe^{2+})

Anionen:

<u>Fluorid:</u>	7,99 mg (F^-)
<u>Chlorid:</u>	170,9 mg (Cl^-)
Bromid:	0,60 mg (Br^-)
Jodid:	0,74 mg (J^-)
Nitrat:	0,45 mg (NO_3^-)
<u>Hydrogencarbonat:</u>	695,0 mg (HCO_3^-)
Hydrogensulfid:	0,43 mg (HS^-)
Hydrogenphosphat:	0,070 mg (HPO_4^-)

Undissoziierte Stoffe:

Kieselsäure (meta) : 21,1 mg (H_2SiO_3)

Borsäure (meta) : 6,75 mg (HBO_2)

Gasförmige Stoffe:

Freies Kohlendioxid: 24,1 mg (CO_2)

Gesamthärte: 4,01 °d.

Die Thermalwässer aus den Bohrungen II und III werden als Kurmittel in Form von Bewegungsbädern in Badebecken mit einer Temperatur von 34° C und 36° C und in Form von Vollbädern verordnet. Nach dem Gutachten von Prof. Dr. H. Drexel, Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der Universität München, vom Juni 1979 haben sich Behandlungen mit dem Griesbacher Thermalwasser bei folgenden Erkrankungen bewährt:

Chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen:

Chron. Polyarthrititis, Spondylitis ankylosans.

Degenerative Erkrankungen:

Spondylose, Spondylarthrose, Osteochondrose, Bandscheibenschäden mit und ohne Wurzelkompression, Osteoporose.

Weichteilrheumatismus:

Tendinosen, Tendoperiostosen, Periarthrosen, Myalgien,
Lumbago, Neuralgien.

Zustände nach Operationen und Verletzungsfolgen am Bewegungsapparat.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit soll sein, eine Übersicht über die wichtigsten Daten zu Vorkommen, Aufnahme, Resorption, Verteilung, Retention, Ausscheidung, Bilanzregulierung, Wirkungen und Nebenwirkungen von Fluoriden beim Menschen anhand einer Literaturzusammenstellung zu geben.

A. BASISDATEN ÜBER FLUORIDE

I. Vorkommen von Fluor:

Fluor ist das 10. Element, von allen Elementen ist es das elektronegativste und so hoch reaktiv, daß es außer bei industriellen Prozessen niemals in seiner elementaren Form vorkommt, sondern nur in Verbindungen, den Fluoriden. Hier unterscheidet man anorganische und organische Fluoride, die anorganischen werden in leicht lösliche, wie z.B. NaF und schwer lösliche, wie z.B. CaF_2 eingeteilt. Es ist reichlich in der Erdkruste vorhanden und kommt hier meist als Flußspat (CaF_2), Kryolith (Na_3AlF_6) und Apatit ($\text{Ca}_5\text{FP}_3\text{O}_{12}$) vor. Ferner kommt es in Meerwasser und vielen Trinkwässern vor.

II. Aufnahme von Fluor durch den Menschen:

Fluoride werden hauptsächlich mit Getränken und festen Nahrungsmitteln aufgenommen, die Zufuhr durch Stäube und Gase sowie durch fluoridhaltige Medikamente hat in der Regel nur eine untergeordnete Bedeutung.

Nach Büttner (8) sind die meisten Trinkwässer mit einem Fluoridgehalt von weniger als 0,2 ppm F als fluorarm zu bezeichnen. Oberflächenwässer haben im allgemeinen einen niedrigeren Fluoridgehalt als Tiefenwässer, die Gelegenheit haben, mit fluoridhaltigem Gestein in Berührung zu kommen (12).

Bell und Ludwig (4) geben einen tabellarischen Überblick über den Fluoridgehalt der Trinkwässer in den Ländern Europas.

<u>Land</u>	<u>Fluoridspiegel in ppm</u>
Österreich	0,4 - 0,8
Belgien	0,0 - 1,7
Zypern	0,0 - 3,6
Tschechoslowakei	0,0 - 28,0
Dänemark	0,0 - 3,3
England	0,0 - 5,8
Finnland	0,0 - 5,0
Frankreich	0,0 - 7,0
Deutschland	0,0 - 4,9
Ungarn	keine Angaben
Irland	0,0 - 0,2
Italien und Sizilien	0,0 - 7,1
Luxemburg	0,0 - 1,2
Niederlande	0,0 - 2,0
Norwegen	0,0 - 2,7
Polen	0,0 - 1,1
Sardinien	0,0 - 5,0
Spanien	0,0 - 6,3
Schweden	0,0 - 10,0
Schweiz	0,0 - 1,4
UdSSR	0,0 - 7,0
Jugoslawien	0,0 - 4,2
Portugal	0,0 - 22,8

In Abhängigkeit vom Fluoridgehalt des Trinkwassers ist die tägliche Fluoridaufnahme auf diesem Wege natürlich sehr different, Hodge et al. (28) geben sie bei einem Fluoridgehalt des Wassers von 2 ppm mit 2,4 mg an, bei 5,5 ppm beträgt sie 3,8 mg, bei 6,1 ppm 6,7 mg, bei 8 ppm 11,3 mg und bei 20 ppm 20,8 mg. Henschler (26) schätzt die tägliche Fluoridaufnahme aus dem Trinkwasser auf 1,5 - 2,0 mg.

Der Fluoridgehalt der Nahrungsmittel ist sehr unterschiedlich. Lang (32) gibt folgende Werte an:

Fleisch und Eier: 0,5 - 2,0 ppm im Frischgewicht.

Milch: 0,07 - 0,22 ppm.

Früchte: 0,05 - 0,2 ppm.

Cerealien: 0,2 - 0,6 ppm.

Gemüse: 0,1 - 1,0 ppm.

Auffallend hoch liegt der Fluoridgehalt des Schwarztees mit im Mittel 100 ppm.

Auch Fisch ist mit einem Gehalt von 5,8 - 26,9 ppm sehr fluorreich (12).

Es ist bei den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und bei den sehr differierenden Fluoridgehalten des Trinkwassers, das ja auch als Kochwasser verwendet wird, nicht verwunderlich, wenn die Literaturangaben über die tägliche Fluoridzufuhr durch Nahrungsmittel differieren.

Auermann (3): Bei einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 0,18 ppm beträgt die tägliche Gesamtfluoraufnahme ohne besondere körperliche Belastung 0,4 bis 1,0 mg und bei besonderer körperlicher Belastung 1,1 bis 2,0 mg.

Büttner (8): Bis auf wenige Ausnahmen ist die Nahrung fluorarm und die normale tägliche Aufnahme von Fluorid bewegt sich zwischen 0,2 und 0,5 mg.

Grieser (23): Die im Extremfall mögliche Aufnahme aus tierischer Kost ist auf 1,5 mg begrenzt.

Lang (32): Die Fluoraufnahme aus der Nahrung (ausschließlich Trinkwasser) wurde in den USA zu 0,3 - 3,0 mg pro Tag bestimmt, in den europäischen Ländern liegt sie in demselben Bereich.

Longwell (34): In Großbritannien beträgt die tägliche Aufnahme des Erwachsenen mit der Durchschnittskost 1,3 bis 1,8 mg Fluorid.

Machle et al. (35): Sie schätzten die tägliche Fluoraufnahme auf 0,5 bis 1,5 mg, das Trinkwasser war fluorarm.

Mc Clure (37): Die tägliche Fluorzufuhr mit der Nahrung liegt bei 0,2 bis 0,5 mg.

Osis et al. (45): Die tägliche Fluorzufuhr in der Krankenhauskost liegt zwischen 0,86 und 1,96 mg.

San Filippo und Battistone (50): Bei einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 1,0 mg geben sie die tägliche Aufnahme mit 2,1 bis 2,4 mg an.

Gegenüber der Fluoridaufnahme durch Getränke und Nahrungsmittel hat die Zufuhr durch Medikamente, z.B. bei der Behandlung der Osteoporose und durch Stäube und Gase für das

Allgemeinkollektiv eine in der Regel geringe Bedeutung. Auch zur Kariesprophylaxe verwendete Zahnpasten, die in der Regel 1 mg Fluorid pro Gramm Zahnpasta enthalten, scheinen die Fluorzufuhr nicht zu erhöhen. Jedenfalls haben Schweinsberger und Muhler (53) sowie Büttner, Schülke und Soyka (9) keine signifikante Erhöhung des Fluoridgehaltes des Urins gefunden..

III. Fluoridresorption:

Die Resorption leicht löslicher Fluoride erfolgt im Magen - Darm - Trakt rasch und fast vollständig. Dies geschieht durch Diffusion ohne Beteiligung aktiver Transportmechanismen. Nach Angaben von Büttner (8) werden im Trinkwasser vorhandene Fluorionen zu 86 - 97 % resorbiert. Smith (58) faßt verschiedene Arbeiten unter dem Resümee zusammen, daß etwa 85 % der zugeführten Fluordosis (wässriges NaF) in den ersten 1 1/2 Stunden resorbiert werden.

Die Fluoridresorption aus der Nahrung nimmt Büttner (8) mit 80 % an. In einer Zusammenfassung von Smith (58) finden sich Resorptionsraten von 38 bis 93 %.

Die gleichzeitige Anwesenheit von Calcium-, Magnesium- und Aluminiumionen wirkt sich hemmend auf die Fluoridresorption aus, da sie sich mit Fluoridionen zu schwerer und unvollständiger resorbierbaren Metallkomplexen verbinden. Smith (58) und Brudevold (7).

IV. Verteilung von Fluorid:

Resorbiertes Fluorid verteilt sich rasch innerhalb des extrazellulären Körperwassers. Die Fluoridkonzentration im Serum wird heute allgemein um 0,01 ppm angenommen. Aufgrund der hohen Affinität des Fluors zum Skelettsystem werden retinierte Fluoride nach den Angaben von Smith und Gardner (in Smith 58) zu 99 % in Knochen und Zähnen aufgenommen, das restliche 1 % verteilt sich auf Haut, Muskeln, parenchymatöse Organe, Blut etc.

V. Retention von Fluorid:

Aufgrund der physikalischen Ähnlichkeit von Fluorid- und Hydroxylionen in wässriger Lösung konkurrieren beide um die OH - Plätze des Hydroxylapatitgitters des Skelettsystems. Fluorid wird zunächst an der Oberfläche der Apatitkristalle angelagert, um dann allmählich auch das Kristallinnere zu erreichen. Büttner (8) gibt an, daß sich beim erwachsenen Menschen durchschnittlich 30 % des aufgenommenen Fluorids im Skelett einlagern.

Die Elimination von Fluor aus dem Knochen geschieht einerseits durch osteoklastische Knochenresorption und andererseits durch Ionenaustauschvorgänge.

VI. Fluoridausscheidung:

Die Elimination des Fluorids geschieht im wesentlichen über die Nieren. Fluoride werden glomerulär filtrierte und zu ca. 50 % tubulär rückresorbiert. Die renale Clearance von Fluorid übertrifft die von Chlorid bei weitem.

Übersichten von Hodge, Smith und Gedalia (28) und Patz (47) zeigen, daß bei gleichbleibender und nicht extrem hoher täglicher Fluoridzufuhr eine lineare Korrelation zwischen täglicher Fluoraufnahme und Ausscheidung über den Urin besteht. Lang (32) nimmt an, daß diese Korrelation bis zu einem Fluorgehalt des Trinkwassers von 8 ppm gilt. Demgegenüber spielt die Fluoridausscheidung über die Faeces eine eher untergeordnete Rolle, unter normalen Bedingungen geben Hodge, Smith und Gedalia (28) diese mit 10 % an. Dieselben Autoren nennen in einer Übersicht Streuwerte von 2 - 63 %. Diese große Varianz führen sie auf die unterschiedliche chemische Zusammensetzung der applizierten Fluoride und die daraus folgende differente Resorptionsrate zurück. Largent (33) bestätigt diese Vermutung, indem er ermittelte, daß nach Aufnahme von NaF in wässriger Lösung 2,9 - 3,7 %, von CaF_2 in wässriger Lösung 4,3 % und nach CaF_2 als Salz 38 % der zugeführten Menge in den Faeces nachzuweisen waren.

Die Fluoridausscheidung über weitere Wege, z.B. Schweiß und Speichel hat eine sehr untergeordnete Bedeutung, vor allem, wenn man die hiesigen klimatischen Bedingungen bedenkt. Patz (47) hält nach ihren Versuchen über die Fluoridkonzentration im Schweiß während und nach Saunaexposition die Ausscheidung

über die Nieren bedeutungsvoller für die Homöostase bei höherer Fluoraufnahme als die Ausscheidung über den Schweiß. Carlson, Armstrong und Singer (10) geben an, daß weniger als 1 % von zugeführtem radioaktivem Fluor im Speichel nachgewiesen werden konnte.

VII. Regulierung der Fluoridbilanz:

Es ist in der Regel nicht möglich, den Serumfluoridspiegel auch durch Zufuhr relativ massiver Fluoriddosen dauerhaft anzuheben. Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen, insbesondere aus den Erfahrungen in der Therapie der Osteoporose mit Fluoriden, sollte der Plasmafluoridspiegel langfristig 0,2 ppm nicht überschreiten (Ericcson et al. (15). Fischer et al. (16) konnten zeigen, daß die tägliche Zufuhr von 50 mg Natriumfluorid in Retardform einen allmählichen Anstieg des Serumplasmaspiegels auf 0,13 ppm bewirkte, der ab der 30. Woche dann langsam wieder absank. Die Kapazität des Skelettes für die Fluoridaufnahme sowie die Ausscheidung über die Nieren sind ein derartig wirksamer Regulationsmechanismus, daß sie in großem Umfange eine Beeinträchtigung der Homöostase vermeiden. Dieser Regulationsmechanismus wird von mehreren Faktoren beeinflusst:

1. Das Lebensalter:

Aeschlimann et al. (1) zeigten, daß Säuglinge in ihrem Skelett durchschnittlich 75 % des zugeführten Fluorids retinieren. In Langzeitbilanzuntersuchungen wies Largent (33) nach,

daß Fluoride beim Jugendlichen in einer Größenordnung von 50 % ebenfalls vermehrt retiniert werden. Büttner (8) gibt beim Erwachsenen diesen Prozentsatz mit 30 an. In diesen Zahlen spiegeln sich die verschiedenen Wachstums- und Mineralisationsphasen des menschlichen Skeletts wider.

2. Die Höhe der Fluoridzufuhr:

Zipkin et al. (69) und Mc Clure et al. (40) fanden, daß die Fluoridkonzentration im Skelett dem Fluoridgehalt des Trinkwassers proportional ist. Wie bereits oben erwähnt (28, 47) und nach Mc Clure und Kinser (39) ist des weiteren die Fluoridausscheidung über den Urin linear korrelant mit der täglichen Fluoridzufuhr. In einer neueren Arbeit von Fresenius und Mitarbeitern (18) wird die hochsignifikante Abhängigkeit zwischen der Fluoridaufnahme (Mineralwässer mit einem Fluoridgehalt von 0,5 ppm bis 11 ppm) und der täglichen Ausscheidung über den Urin bestätigt und weiter festgestellt, daß etwa 50 % des aufgenommenen Fluorids noch am gleichen Tag durch die Nieren ausgeschieden werden. Zu demselben Ergebnis kamen auch Ekstrand et al. (14).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei Kindern und Jugendlichen die Homöostase in erster Linie durch vermehrte Fluoridretention im Skelett und bei Erwachsenen nach Erreichen eines steady state durch die Ausscheidung des Fluorids über die Nieren erreicht wird.

3. Die Homöostase beeinträchtigende Faktoren:

Auf zweierlei Wegen ist es möglich, die Homöostase zu stören, einerseits durch ein überhöhtes Angebot an Fluoriden und andererseits durch eine gestörte Ausscheidung über die Nieren

oder durch die Kombination beider Faktoren. Das Ergebnis ist eine Überladung des Skelettes mit Fluoriden, die sogenannte Fluorose. Die dadurch verursachten Skelettveränderungen werden nach Roholm (49) in drei Stadien eingeteilt:

Stadium I: Nach einer Fluoridexposition von 2 - 4 Jahren ist die Bälkchenstruktur der Wirbelsäule und des Beckens verbreitert und verdichtet.

Stadium II: Nach 5 - 10 jähriger Fluorideinwirkung erscheint die Knochenstruktur der Wirbelsäule und des Beckens marmorartig strukturiert, wenngleich man einzelne Bälkchen noch unterscheiden kann. Die Längsbänder der Wirbelsäule beginnen zu verknöchern.

Stadium III: Nach 11 - 16 jährigem Fluoridkontakt ist der Knochen marmordicht. Die Wirbelsäule ist durch seitliche Spangenbildungen und Verknöcherung der Längsbänder versteift, die Ileosacralfugen sind verlötet. Daneben bestehen periphere neurologische Ausfallerscheinungen (cripping fluorosis) durch Einengung des Spinalkanales und der Foramina intervertebralia durch überschießend gebildete Knochenmassen. Durch Exostosen in Gelenknähe kommt es zu Gelenkversteifungen. Sehnen, Muskelansätze und interossäre Membranen verkalken. Moeller und Gudjonsson (41) beschrieben 1932 erstmals das Bild der sogenannten Industriefluorose. Bei der elektrolytischen Herstellung von Aluminium wird Fluor in Form von Kryolith zugesetzt, während des Verarbeitungsprozesses werden AlF_3 und NaF frei, die von den Arbeitern eingeatmet und verschluckt werden. Vischer et al. (65) geben eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes an 17 Arbeitern in der aluminiumherstellenden Industrie.

Jolly (29) beschreibt in einer sehr umfangreichen und detaillierten Studie eine hohe Fluoroseinzidenz in Punjab, Indien. Die Fluoridgehalte der Trinkwässer in diesem Bereich reichten von unter 1 ppm bis 16 ppm. Bei einer Konzentration bis 1,4 ppm trat keine Skelettfluorose auf. Mit steigenden Konzentrationen lag die Inzidenz zwischen 2,4 % bei einem Trinkwassergehalt ab 1,4 ppm bis zu 80,7 % bei einem Gehalt von 9,7 ppm im Mittelwert (Variation von 6,0 bis 16,2 ppm). Eine crippling fluorosis kann ab 3,0 ppm auftreten. Je höher der Trinkwassergehalt, desto niedriger ist das Durchschnittsalter der betroffenen Population. Bei schwereren Fluorosen betrug das Verhältnis Männer zu Frauen 10 : 1. Schwer arbeitende Personen, die häufig Lasten auf dem Kopf trugen, wiesen eine deutlich höhere Inzidenz auf. Hartes Trinkwasser mit einem hohen Calcium- und Magnesiumgehalt (358 ppm Calcium und 344 ppm Magnesium) und einem Fluoridgehalt von 3,3 ppm verursachte eine Fluoroseinzidenz von 10 %, während weiche und damit calcium- (56 ppm) und magnesiumarme (80 ppm) bei einem identischen Fluoridgehalt die Inzidenz auf 45,6 % erhöhten. Zusätzliche Fluoridbelastungen bestanden in einigen Gegenden durch den hohen Fluoridgehalt des Kochsalzes, durch den allgemeinen Gebrauch von Kurkuma (Gelbwurz) als Gewürz, das sehr fluoridhaltig ist, sowie durch den hohen Teeverbrauch. Darüber hinaus ist aufgrund der klimatischen Bedingungen von einem hohen Trinkwasserverbrauch auszugehen. Der mittlere Fluoridgehalt des Serums wird mit durchschnittlich 0,28 ppm (0,05 - 0,8) angegeben.

Eine völlig entgegengesetzte Situation ergibt sich aus zahlreichen Untersuchungen in den Vereinigten Staaten von Amerika. Stevenson und Watson (60) fanden in Texas und Oklahoma bei 170 000 radiologischen Untersuchungen von Wirbelsäule und Becken 23 Fälle von Skelettfluorose. Der Fluoridgehalt des von diesen Personen verwendeten Trinkwassers lag zwischen 4 und 8 ppm. Bei lediglich einer von diesen Personengruppen betrug er weniger als 4 ppm.

Weatherell (66) hat die bis 1963 durchgeführten Untersuchungen zusammengefaßt (die folgenden Zitate sind dieser Arbeit entnommen):

"Weidmann fand in histologischen Präparaten aus Rippen keine Zeichen einer Fluorose bei Menschen aus einer Gegend mit einem Trinkwasserfluoridgehalt von 1,9 ppm.

Geever fand bei Knochenhistologien keinen Unterschied zwischen Personen aus einer fluoridfreien Gegend und Gegenden mit einem Trinkwasserfluoridgehalt zwischen 1 und 4 ppm.

Mc Cauley und Mc Clure fanden keine radiologischen Zeichen einer Fluorose bei Trinkwassergehalten von 3,5 bis 6,2 ppm.

Dean beschrieb in Bartlett, Fluoridgehalt im Trinkwasser 8 ppm, eine Fluoroserate von 11,4 %.

Leone bestätigte in einer Nachuntersuchung dieses Ergebnis mit einem Prozentsatz von 10 bis 15 %.

Capizzano gibt bei einem Trinkwasserfluoridgehalt von 16 ppm eine Fluoroserate von 18 % an.

Weatherell zitiert auch eine Studie aus Südindien, die eine Fluoroserate von 32,5 % bei täglicher Fluoridaufnahme von 5 - 24 ppm angibt und die folgende Fakten bestätigt:

Der hohe Wasserverbrauch in heißen Regionen, Einflüsse der landestypischen Ernährungsgewohnheiten und die zusätzliche Belastung des Skelettes durch die Gewohnheit, Lasten auf dem Kopf zu transportieren, führen zu einer hohen Fluoroserate. Für unsere Breiten sind Fluoroseraten wie in den USA anzunehmen. Hier gilt, ein Fluoridgehalt unter 4 ppm verursacht keine Fluorose, bei 8 ppm zeigen 10 bis 15 % der Bevölkerung eine leichte Fluorose, nach der Einteilung von Roholm entspräche dies dem Stadium I."

Zur großen Zurückhaltung vor der Zufuhr höherer Fluoriddosen bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion sollen nachfolgende Fallberichte mahnen.

Juncos und Donadio (30) beschreiben eine systemische Fluorose bei zwei jungen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Polydipsie.

Fall 1:

Ein 18 jähriger Mann mit Polydipsie und Polyurie seit Kindheit. Der tägliche Trinkwasserverbrauch betrug im Schnitt 7,5 l, benutzt wurde hauptsächlich ein Mineralwasser mit einem Fluoridgehalt von 2,6 ppm. Die Kreatininclearance lag bei 26 ml/min. Radiologisch fand sich eine Skelettfluorose im Stadium I.

Fall 2:

Ein 17 jähriges Mädchen mit Polydipsie seit Kindheit, die durchschnittliche Trinkmenge wird nicht angegeben, der Fluoridgehalt des Trinkwassers wurde mit 1,7 ppm bestimmt. Auch hier konnte eine Skelettfluorose im Stadium I nachgewiesen werden.

Parsons et al. (46) fanden bei niereninsuffizienten und damit dialysepflichtigen Patienten nach Zufuhr von 40 bis 60 mg Natriumfluorid täglich eine Anhebung des Serumfluoridspiegels um das zwei- bis dreifache bei nur leichter Steigerung der Fluoridausscheidung im Urin und schlossen daraus auf eine massiv erhöhte Retention im Skelett.

Fuchs et al. (20) bestimmten den Plasmafluoridgehalt bei gesunden Versuchspersonen mit 0,01 ppm. Bei Heimdialysepatienten war mit 0,045 ppm der Plasmafluoridspiegel deutlich erhöht. Das zugeführte Trinkwasser ist mit einem Fluoridgehalt von 0,18 ppm als ausgesprochen fluorarm zu bezeichnen.

VIII. Pharmakodynamische Wirkungen von Fluoriden auf den Menschen:

1. Wirkung auf den Knochen:

Die Zufuhr von Fluoriden bewirkt eine verstärkte Knochenproduktion. Der genaue Mechanismus ist bis heute noch unklar. Zwei Theorien bestehen nebeneinander: Die erste besagt, daß der Ersatz von Hydroxylionen durch Fluoridionen die neu entstandenen Fluorapatitkristalle widerstandsfähiger gegen den Abbau werden läßt. Nach der zweiten Theorie stimulieren Fluoride die Osteoblastenaktivität durch piezoelektrische Kräfte. Aufbauend auf die Beobachtungen über die Industrie-fluorose und die endemischen Fluorosen in Indien, sowie den Untersuchungen von Bernstein et al. (5) wurden Fluoride in die Therapie der Osteoporose eingeführt. Bernstein und Mitarbeiter

verglichen im US-Bundesstaat Northdakota zwei Bevölkerungsgruppen, von denen die eine in einer Gegend mit einem niedrigen Fluoridgehalt des Trinkwassers (0,15 - 0,3 ppm) und die andere in einer Gegend mit einem höheren Fluoridgehalt (4,0 - 5,8 ppm) lebte. Aus der Altersgruppe der 55- bis 64-jährigen Frauen wiesen in der fluoridarmen Gegend 64 % eine Osteoporose auf, während in der fluoridreichen die Rate nur 31 % betrug.

Simonen und Laitinen (56) beobachteten in Finnland weniger Schenkelhalsfrakturen in einer Stadt mit einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 1,0 ppm, als in der Vergleichsstadt, in der der Fluoridgehalt 0,0 - 0,1 ppm betrug.

Verwendet wird heute üblicherweise Natriumfluorid in einer Dosierung bis zu 100 mg täglich über etwa 2 Jahre. Angestrebt wird eine Fluorose, die dem Grad I nach Roholm entspricht.

Franke und Mitarbeiter (17) konnten zeigen, daß Femursegmente mit Fluorose im Stadium I - II eine deutlich höhere Druckfestigkeit und ein höheres Elastizitätsmodul als Kontrollsegmente aufwiesen. Nach Dambacher und Haas (11) wird unter der Therapie im ersten Behandlungsjahr überstürzt nicht lamellär angeordneter und untermineralisierter Knochen gebildet, der im zweiten Jahr sich dann regelrecht lamellär strukturiert und voll mineralisiert. Nach sechs Monaten Therapie steigt die alkalische Serumphosphatase als Ausdruck der Osteoblastenvermehrung um 82 % an, die Parameter des Calciumeinstroms in das Skelett um 90 % und das Hydroxyprolin im Urin um 68 %.

Weitere Autoren: Thiebaud (64), Reutter (48), Schenk (51) und Kruse (31) bestätigen diese Ergebnisse.

2. Wirkungen auf die Zähne:

2 a. Wirkungen auf den Zahnschmelz:

Während der Zahnbildung sind die Ameloblasten sehr sensitiv gegen die Einwirkung von Fluoriden, Fluoride werden in dieser Phase insbesondere in die oberflächlichen Schichten des Zahnschmelzes eingelagert. Die Einlagerung von Fluoriden in den Zahnschmelz reduziert dessen Löslichkeit. Man vermutet, daß die Bildung von Fluorapatit anstelle von Hydroxylapatit dafür verantwortlich ist. Eine andere Theorie geht davon aus, daß Apatit überhaupt nur in Gegenwart von Fluor gebildet wird. Bei Überschreiten einer gewissen täglichen Fluoridzufuhr kommt es zur Bildung von Schmelzflecken, den sogenannten "enamel mottels". In einer großen, repräsentativen Studie verglich Dean (13) die Fluoridkonzentration im Trinkwasser, das Auftreten von Schmelzflecken und den Kariesbefall der Bevölkerung miteinander und kam zu folgenden Schlüssen:

Nur bei einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 2 ppm und mehr treten Schmelzflecken prozentual häufiger und kosmetisch störend auf, diese Zähne zeigen eine überdurchschnittliche Kariesresistenz. Ein Fluoridgehalt des Trinkwassers von 1 ppm senkt die Kariesrate um 50 %, störende Schmelzflecken werden hierbei nicht beobachtet. Ein Fluoridgehalt von unter 0,5 ppm erhöht die Kariesresistenz nicht signifikant. Zahlreiche weitere epidemiologische Studien in anderen Ländern bestätigten diese Ergebnisse. Weiter ist zu bemerken, daß Schmelzflecken nur dann auftreten, wenn die Fluoride in höherer Konzentration

während der Entwicklung der bleibenden Zähne zugeführt werden.

2 b. Wirkungen auf den Zahnbelag:

Fluoride werden im Zahnbelag angereichert, durch diese Anreicherung werden einerseits dem Schmelz Fluoride zugeführt (Mühlemann, 42), andererseits hemmen Fluoride Bakterien, die aus Zuckern den Schmelz angreifende Säuren produzieren. Die in den Plaques vorkommenden Fluoride stammen aus dem zugeführten Trinkwasser, aus Nahrungsmitteln sowie aus dem sezernierten Speichel. Vor allem Patz (47) hat nachgewiesen, daß die Fluoridspiegel in Serum und Speichel eine völlige Parallelität aufweisen und, daß hier zwischen Erwachsenen und Kindern keine Unterschiede bestehen.

3. Die Toxizität der Fluoride:

Die Wirkung auf Knochen und Zähne wurde oben beschrieben. Darüber hinaus hemmen Fluoride verschiedene Enzymsysteme, besonders die Succinodehydrogenasen und damit die anaerobe Glykolyse und die Glucoseutilisation der Erythrozyten (Goodman and Gilman, 22). Diese Hemmwirkungen treten nur bei Zufuhr von akut toxischen Dosen auf. Die letale Dosis beim Erwachsenen geben die obigen Autoren mit etwa 5 Gramm Natriumfluorid an, beim Kind wurden Todesfälle schon nach 0,5 Gramm beschrieben.

Die Inhalation von 50 ppm Fluor oder Fluorwasserstoff ist nach Braun und Dönhardt (6) tödlich.

Die Zufuhr von Fluoriden in nicht akut toxischen Konzentrationen hat keine Nebenwirkungen auf die übrigen Organsysteme (Cerebrum, Herz, Leber, Niere, Schilddrüse, Geschlechtsorgane etc.).

B. FLUORIDANALYTIK

I. Vorbemerkungen:

Für die vorliegende Arbeit boten sich theoretisch drei verschiedene Methoden der Fluoridanalytik an:

1. Destillative Abtrennung des Fluoridions und anschließende spektrophotometrische Messung nach dem Lanthan-Alizarin-Komplex-Verfahren.
2. Gaschromatografie.
3. Elektrometrische Bestimmung.

Aus Gründen der Praktikabilität mußte die Entscheidung zwischen Gaschromatografie und Elektrometrie fallen. Daß beide Methoden in ihrer Genauigkeit identisch sind, wies Patz (47) nach. Ebenso wie bei der genannten Autorin wurde in dieser Arbeit die elektrometrische Methode verwandt. Den Ausschlag dafür gaben die niedrigeren Kosten von Geräten und Reagenzien. Unter Verwendung der Kombinations-Fluoridelektrode Modell 96-09 der Firma Orion Research und des angeschlossenen Digital-Millivoltmeters 701 A derselben Firma wurden die Fluoridbestimmungen im Serum, Speichel und Urin durchgeführt.

II. Theoretische Grundlagen der verwendeten Methode:

Die Elektrode besteht im wesentlichen aus einer Lanthan-Fluorid-Einkristallmembrane und einer inneren Referenzableitung. Der Kristall ist ein Ionenleiter, in dem nur Fluoridionen beweglich sind. Bei Kontakt mit einer fluoridhaltigen Lösung bildet sich an der Kristallmembran ein Elektroden-

potential, das von der Konzentration der freien Fluoridionen in der Lösung abhängt und das gegen ein extern konstantes Referenzpotential mit einem pH/mV-Meter gemessen werden kann. Das gemessene Potential wird durch die Nernst'sche Gleichung beschrieben: $E = E_0 - S \log A$.

E = gemessenes Elektrodenpotential.

E_0 = Referenzpotential (Konstante).

A = Fluoridgehalt in der Lösung.

S = Elektrodensteilheit.

Der Fluoridgehalt A ist die Aktivität der freien Fluoridionen in der Lösung. Die Gesamtfluoridkonzentration (C_t) enthält sowohl die gebundenen, als auch die freien Ionen. Die Elektrode spricht nur auf freie Ionen an. Die tatsächlich meßbare Ionenaktivität wird durch die Formel: $C_f = C_t - C_b$ bestimmt. C_b gibt die Konzentration der Fluoridionen in allen gebundenen und komplexierten Formen an.

Die gemessene Ionenaktivität A steht in Beziehung zur freien Fluoridionenkonzentration C_f über den Aktivitätskoeffizienten γ :

$$A = \gamma C_f.$$

Für γ gilt, daß es abhängig ist von der Gesamtionenstärke, so daß bei hoher und konstanter Hintergrundionenstärke der Aktivitätskoeffizient eine Konstante darstellt.

Beeinflusst wird das Elektrodenpotential ferner durch die Temperatur, den pH - Wert und die Restionenstärke der zu messenden Lösung.

Temperaturunterschiede verändern die Lösungsgleichgewichte sowie die theoretische Steilheit der Elektrode.

Ein Temperaturunterschied von 1°C verursacht einen Meßfehler von etwa 2 %.

Im sauren Milieu (pH - Werte kleiner 5) komplexieren Wasserstoffionen einen Teil der freien Fluoridionen durch Bildung der undissoziierten Säure HF und des Ions HF^{2-} . Ist der Hydroxidionenanteil größer als $1/10$ der vorhandenen Fluoridmenge, ist die Elektrodenansprechgeschwindigkeit deutlich gestört. Für den basischen Bereich gelten ähnliche Verhältnisse. Mehrwertige Kationen, wie z.B. Al^{+++} und Fe^{+++} vermögen sehr stabile Fluorkomplexe zu bilden. Die genaue Beachtung der Temperatur in Meß- und Eichlösungen, die Herstellung einer konstanten Ionenstärke, die Einstellung eines pH - Wertes von 5 - 6, sowie das Vermeiden von Komplexbildungen ermöglichen ideale Meßbedingungen.

Die günstigsten Bedingungen in Bezug auf Ionenstärke und pH - Wert werden durch Verwendung der TISAB - Puffer (total ionic strength adjustment buffer) geschaffen. Die Puffer TISAB II und III der Firma Orion komplexieren darüber hinaus durch den Zusatz von CDTA Aluminium- und Eisenionen, so daß das Meßergebnis beeinflussende Aluminium- oder Eisenfluoridkomplexe vermieden werden. Dies gilt für Gehalte an Al bis 10^{-3} mol/l, an Fe bis 10^{-2} mol/l. Ferner sollte streng darauf geachtet werden, daß Standard-, Eich- und Meßlösungen nicht in Glasbehältern aufbewahrt werden, da Fluoride mit Glas reagieren.

Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse wird vom Hersteller mit 2 % angegeben. Eine lineare Beziehung zwischen Elektrodenpotential und dem Logarithmus der Fluor-Ionen-Aktivität ist

bis zu einem Fluoridgehalt von 0,02 ppm gegeben, durch entsprechende Erhöhung der Zahl und Verteilung der Eichpunkte ist allerdings auch bei niedrigeren Konzentrationen eine ausreichende Genauigkeit zu erreichen.

Die durchgeführten Messungen wurden als Direktpotentiometrie durchgeführt, die Konzentration der zu messenden Probe wird hier aus der Potentialdifferenz der Probenlösung im Vergleich zu einer Standardlösung bestimmt. Die dazu notwendige Eichkurve wird durch Messungen von Verdünnungen einer Standardlösung mit bekannter Konzentration gewonnen.

Durch logarithmische Darstellung der Konzentration gegen das gemessene Elektrodenpotential ergibt sich als Folge der logarithmischen Abhängigkeit der Konzentration vom Elektrodenpotential eine lineare Eichkurve.

Als Beispiel soll die Eichkurve zur Bestimmung des Fluoridgehaltes der Karlsquelle dienen.

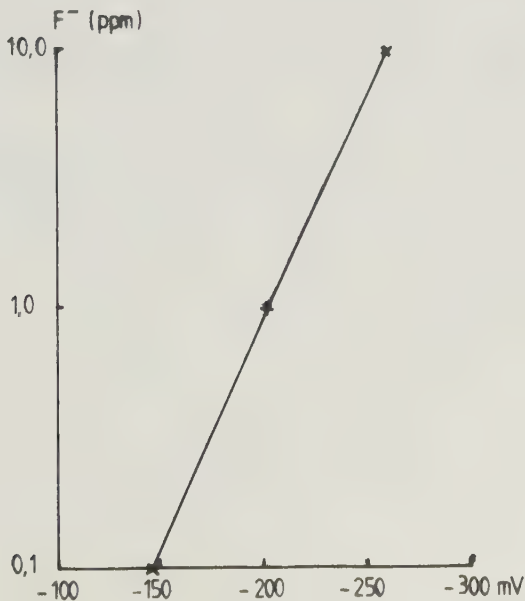


Abb. 1

III. Material und Methodik:

1. Vorbemerkungen:

Grundsätzlich wurden bei allen Messungen folgende Bedingungen beachtet.

Die Eichlösungen wurden täglich aus dem handelsüblichen Standard der Fa. Orion frisch angesetzt und die Eichkurven an jedem Meßtag mindestens einmal erstellt.

Eichlösungen und Proben wurden in Polyäthylen- bzw. Polystyrolbehältern aufbewahrt. Proben, die nicht am Tag der Probengewinnung verarbeitet werden konnten, wurden in dicht schließenden Gefäßen bei -30°C eingefroren.

Zum Rühren größerer Probenvolumina während der Messung diente ein herkömmlicher Magnetrührer mit teflunummanteltem Rührstäbchen, die Rührgeschwindigkeit lag bei 180 - 200 UpM.

Zwischen Magnetrührer und Meßgefäß war eine ca. 3 cm dicke Styroporplatte zur Vermeidung einer Wärmeübertragung angebracht.

Kleinere Probevolumina wurden von Hand mit einem Kunststoffstäbchen gerührt.

Die Messungen wurden bei Raumtemperatur vorgenommen.

Die Kontrolle des pH - Wertes der zu messenden Proben erfolgte täglich stichprobenartig mit einem herkömmlichen pH-Meßstreifen, der pH - Wert lag stets zwischen 5 und 6.

Die Überprüfung der Elektrodensteilheit wurde täglich vor Beginn jeder Meßreihe nach dem vom Hersteller angegebenen Verfahren durchgeführt. Alle Messungen wurden fast ausnahmslos als Doppelbestimmungen durchgeführt. Das Ablesen des Meßwertes erfolgte nach Stillstand des Potentiometers, bzw.

Änderung der Anzeige um nicht mehr als 0,1 mV.

Nach jeder Einzelmessung wurde die Elektrode mit destilliertem Wasser abgespült und mit fusselfreiem, saugfähigem Papier trockengetupft.

2. Fluoridbestimmung im Trinkwasser:

Die Bestimmung wurde gemäß dem Applikationsbulletin Nr. 5 A (Determination of fluoride in drinking water using TISAB with CDTA) (2) der Fa. Orion durchgeführt.

Ansatz für die Eichkurve:

Konzentrationsbereich 0,10 - 10,0 ppm für die Karlsquelle und 0,01 ppm - 10,0 ppm für das Passauer Leitungswasser.

In ein etwa 200 ml fassendes Polyäthylengefäß werden jeweils 50 ml der mit Aqua bidestillata verdünnten Standardlösung und 50 ml TISAB II pipettiert und die Eichpunkte ermittelt.

Verarbeitung der Proben:

50 ml Probe und 50 ml TISAB II.

3. Fluoridbestimmung im Serum:

Gewählt wurde die Methode von Fry und Taves (19). Eine Modifikation erfolgte dahingehend, daß statt des angegebenen Natriumacetatpuffers TISAB III verwendet wurde. TISAB III ist bis auf den Zusatz von CDTA in der Zusammensetzung identisch mit dem von den Autoren angegebenen Puffer.

Ansatz für die Eichkurve:

Konzentrationsbereich 0,0001 ppm - 2,0 ppm.

Die Eichlösungen werden durch Verdünnung der Standardfluoridlösung mit isotonischer Kochsalzlösung gewonnen. In ein etwa

10 ml fassendes Polystyrolröhrchen werden jeweils 1 ml der verdünnten Standardlösungen und 0,05 ml TISAB III pipettiert.

Verarbeitung der Proben:

1 ml Serum und 0,05 ml TISAB III.

Auf eine gleichbleibende Eintauchtiefe der Elektrode ist zu achten.

4. Fluoridbestimmung im Speichel:

Die Bestimmung erfolgte nach der von Grøn, Mc Cann und Brudevold (24) angegebenen Methode in der Modifikation von Patz (47).

Als Puffer wurde TISAB II verwendet. Der Speichel wurde durch Kauen von Paraffin stimuliert. Eine pH - Kontrolle erfolgte vor jeder Messung.

Ansatz für die Eichkurve:

Konzentrationsbereich 0,0001 - 1,0 ppm.

Die Eichlösungen werden durch Verdünnung der Standardfluoridlösung mit TISAB II hergestellt. In ein etwa 10 ml fassendes Polystyrolröhrchen mit ebenem Boden werden 4,9 ml TISAB II und 0,1 ml Standardlösung pipettiert.

Verarbeitung der Proben:

1 ml Speichel plus 1 ml TISAB II.

5. Fluoridbestimmung im Urin:

Zur Anwendung kam die Methode von Neefus, Cholak und Saltzman (44).

Ansatz für die Eichkurve:

Konzentrationsbereich 0,0001 ppm - 5,0 ppm.

Die Eichlösungen werden in einem etwa 200 ml fassenden Polyäthylenbecher aus der mit Aqua bidestillata verdünnten Standardfluoridlösung durch Zusatz von 50 ml TISAB II und Auffüllen auf 100 ml mit der von den Autoren angegebenen "urinähnlichen" Lösung hergestellt.

Verarbeitung der Proben:

50 ml Urin plus 5 ml TISAB III.

C. DARSTELLUNG DES VERSUCHSPLANES UND VERSUCHSABLAUFES

Ziel der Versuche war es, Basisdaten über Konzentrationsprofile von Fluoriden in Serum, Speichel und Urin nach Zufuhr eines natürlich fluoridreichen Mineralwassers zu gewinnen. Hier war es zuerst einmal notwendig, den Fluoridgehalt der Karlsquelle, der durch Herrn Prof. Dr. Quentin und Mitarbeitern im Mai 1974 mit 7,99 ppm bestimmt worden war, erneut zu überprüfen. Diese Überprüfung war vor allem deshalb erforderlich, um die exakte Höhe der zugeführten Fluoridmenge während der Versuche zu kennen. Desweiteren wurde jeweils eine Meßreihe bei jeder einzelnen Abfüllung, die bei den Versuchen zur Anwendung kam, angelegt.

I. Bestimmung der Fluoridkonzentration in der Karlsquelle:

Das Mineralwasser wurde unmittelbar aus einem Hahn an der Pumpstation in Plastikkanister abgefüllt.

Nach Angleichung an die Meßraumtemperatur wurden von der

Abfüllung vom 9.6.1981 am 10.6.1981 und 11.6.1981 jeweils 5 Proben gemessen.

Von den Abfüllungen vom 14.6.1981 und 23.11.1982 wurden an den jeweils darauffolgenden Tagen je 10 Proben auf ihren Fluoridgehalt untersucht.

II. Bestimmung der Fluoridkonzentration im Leitungswasser der Stadt Passau:

Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um Störfaktoren durch einen hohen Fluoridgehalt des Trink- und Kochwassers zu eliminieren.

Am 23.11.1982 wurde aus sechs Proben, die aus verschiedenen Wasserhähnen des Städt. Krankenhauses Passau stammten, der Fluoridgehalt bestimmt.

III. Konzentrationsprofile beim Menschen:

Alle diese Untersuchungen wurden an Patienten der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Passau vorgenommen. Sie befanden sich wegen verschiedenster Erkrankungen aus dem internistischen Formenkreis in stationärer Behandlung und hatten sich nach ausführlicher Aufklärung über Sinn und Zweck der Versuche freiwillig zur Teilnahme bereiterklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag jeweils vor.

Voraussetzung zur Aufnahme in die Versuchsreihen war eine normale Leber- und Nierenfunktion, ebenso durfte kein Anhalt für eine gastrointestinale Resorptionsstörung bestehen.

Keiner der Patienten wurde mit fluoridhaltigen Medikamenten

behandelt. Während der Versuchsreihen nahmen sie die normale krankenhausübliche Kost zu sich, lediglich die Einnahme von Schwarztee unterblieb.

Folgende Versuchsreihen fanden statt:

1. 24 - Stunden - Fluoridprofile im Serum nach einmaliger Fluoridzufuhr.

An diesen Untersuchungen nahmen 6 männliche VP im Alter von 16 - 50 Jahren teil. Das Durchschnittsalter betrug 28 Jahre. Die Messungen erfolgten vom 15.6.1981 bis 17.6.1981.

Nach dem üblichen Frühstück wurden 10 ml Venenblut zur Bestimmung des Nüchternwertes entnommen. 1 Stunde danach tranken die Patienten so rasch wie möglich, spätestens innerhalb 15 Minuten 0,5 l Karlsquelle, entsprechend einer Fluoriddosis von 3,69 mg.

Die weiteren Zeitpunkte sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Ziele dieser Versuchsreihe:

Ermittlung der Serumfluoridwerte vor Fluoridzufuhr.

Profilverlauf der Serumfluoridkonzentrationen nach einmaliger Fluoridgabe.

Überprüfung, ob eine Resorptionsverminderung durch Fluoridgabe auf vollen Magen eintritt.

2. Vergleichende 24 - Stunden - Fluoridprofile in Serum und Speichel nach einmaliger Fluoridgabe:

Diese Untersuchungen wurden an 7 männlichen VP im Alter von 33 - 60 Jahren vorgenommen. Das Durchschnittsalter lag bei 45,1 Jahren.

Diese Meßperiode dauerte vom 24.11.1982 bis 30.11.1982.

Die Zufuhr des fluoridhaltigen Mineralwassers mit einem Gesamtfluoridgehalt von 3,68 mg erfolgte auf nüchternen Magen. Die Trinkdauer war identisch mit der Versuchsreihe 1. Auch hier wurden vorher die Nullwerte bestimmt. Die Zeiten der weiteren Entnahmen von Blut und Speichel sind in den Tabellen 6 und 7 festgehalten. Erst nach den Probenentnahmen für den 1 Std.-Wert nahmen die VP die erste Mahlzeit zu sich.

Ziele dieser Versuchsreihe:

Ermittlung der Fluoridwerte in Serum und Speichel vor Fluoridzufuhr.

Ermittlung und Vergleich des Fluoridkonzentrationsprofilverlaufes im Serum und Speichel nach einmaliger Fluoridzufuhr.

Vergleich der Serumspiegel der Versuchsreihe 1 und 2 zur Überprüfung des Resorptionsverhaltens auf nüchternen und vollen Magen.

3. Vergleich der Fluoridspiegel in Serum und Urin, Ermittlung der Gesamtfluoridausscheidung im Urin unter längerer Zufuhr eines fluoridhaltigen Mineralwassers:

An dieser Versuchsreihe nahmen zunächst 10 VP (2 Frauen und 8 Männer) im Alter von 27 - 62 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 41,9 Jahren teil. 2 VP brachen den Versuch vorzeitig ab.

Durch einen technischen Defekt (geplatzte Aufbewahrungsgefäße) konnten keine Meßwerte für die Urinprobe 5 von 2 VP gewonnen werden.

Den Ablauf des Versuches soll die Abbildung 2 verdeutlichen.

Wochentag	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi
Datum	18 8	19 8	20 8	21 8	22 8	23 8	24 8	25 8	26 8	27 8	28 8	29 8	30 8	31 8	1 9	2 9	3 9	4 9	5 9	6 9	7 9	8 9	9 9
Versuchs- tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
O,5 l Karls- quelle	X	X	X	X	Ø	Ø	X	X	X	X	Ø	Ø	Ø	X	X	X	X	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Serum	S ₀	S ₁	Ø	S ₂	Ø	Ø	S ₃	Ø	S ₄	Ø	Ø	Ø	Ø	S ₅	Ø	S ₆	Ø	Ø	Ø	Ø	S ₇	Ø	S ₈
Urin	U ₀	U ₁	U ₂	Ø	Ø	Ø	Ø	U ₃	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	U ₄	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	U ₅	Ø

1
33
1

Abb. 2

Ablauf Versuch zur Fluoridlangzeitkinetik.

Die an den jeweiligen Tagen verabreichte Fluoridmenge betrug 3,68 mg.

Die Blutentnahmen wurden am nüchternen Patienten vorgenommen.

Durch nicht zu vermeidende Zugeständnisse an die VP (Ausgang und Urlaub am Wochenende, Empfang von Besuch) war es nicht möglich, kontrollierte Versuchsbedingungen an den Wochenenden zu gewährleisten. So war eine durchgehende Fluoridzufuhr nicht durchzuführen. Da die während der Versuchsdauer weiter fortgeführte stationäre Diagnostik und Therapie nicht beeinträchtigt werden durfte, konnten die Serum- und Urinfluoridspiegel nicht täglich bestimmt werden. Die Versuchsreihe begann am 18.8.1981 und endete am 9.9.1981.

Ziele dieser Versuchsreihe:

Ermittlung der Basisfluoridspiegel in Serum und Urin.

Vergleichende Profiluntersuchungen beider Spiegel unter längerdauernder Fluoridzufuhr. Vergleich der Tagesfluoridausscheidung im Urin vor und nach längerer Fluoridzufuhr.

Ermittlung der Gesamtausscheidungsrate von Fluorid über den Urin.

D. MESSERGEBNISSE

I. Fluoridgehalt der Karlsquelle.

1. Abfülldatum 9.6.1981:

Von dieser Abfüllung wurden 10 Proben untersucht, der Fluoridgehalt wurde mit einem Mittelwert von 7,25 ppm F^- bestimmt. Die einzelnen Meßwerte sind in der Tabelle 1 festgehalten.

2. Abfülldatum 14.6.1981:

Aus der Messung von 10 Proben ergab sich ein Mittelwert von 7,38 ppm F^- . Einzelangaben in Tabelle 2.

3. Abfülldatum 22.11.1982:

Auch hier wurden 10 Proben untersucht, der Mittelwert lag bei 7,36 ppm F^- . Einzelangaben in Tabelle 3.

II. Fluoridgehalt des Leitungswassers der Stadt Passau.

Entnahmedatum: 22.11.1982.

Die Messung von 6 Proben zeigte einen durchschnittlichen Fluoridgehalt von 0,181 ppm F^- . Einzelangaben in Tabelle 4.

III. 24 - Stunden - Konzentrationsprofile der Fluoridspiegel im Serum nach einmaliger Fluoridzufuhr.

1. Zugeführte Fluoridmenge 3,69 mg, entsprechend 0,5 l Karlsquelle.

2. Der Serumfluoridspiegel vor der Fluoridzufuhr lag zwischen 0,001 und 0,017 ppm und betrug im Mittelwert 0,011 ppm.

3. Die Maximalkonzentration wurde von 2 VP nach 30 Min., von den übrigen VP nach 1 Stunde erreicht. Die durchschnittliche Konzentration nach 1 Stunde wurde mit 0,107 ppm bestimmt und war damit um das Zehnfache höher als die Ausgangskonzentration. Die nach einer halben und nach einer Stunde gemessenen Werte wiesen eine starke Streuung auf.

4. Im weiteren Verlauf kam es zu einem starken Abfall der Konzentrationswerte, so waren z.B. nach 4 Stunden nur noch 33 % der Maximalkonzentrationswerte nachweisbar.

5. 24 Stunden nach Fluoridzufuhr erreichte der Serumfluoridspiegel mit einem Mittelwert von 0,014 ppm nahezu wieder den Ausgangswert.

Die in der Tabelle 5 enthaltenen Einzelwerte dienen als Basis für die folgende graphische Darstellung (Abb. 3) des Konzentrationsprofilverlaufes.

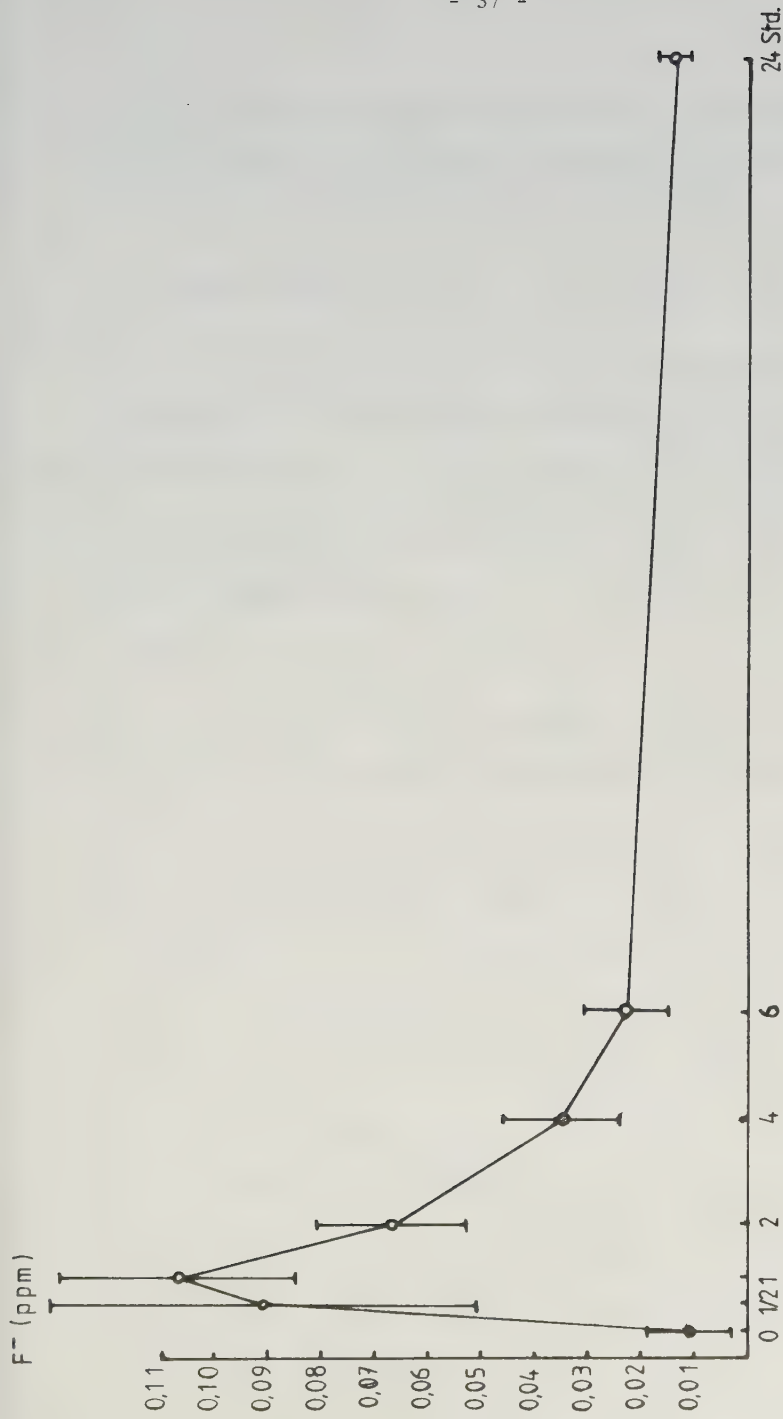


Abb. 3

Fluoridkonzentration im Serum nach einmaliger Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle ($\hat{=}$ 3,69 mg F^-) postprandial.

IV. Simultanbestimmung der 24 - Stunden - Konzentrationsprofile der Fluoridspiegel im Serum und Speichel nach einmaliger Fluoridzufuhr.

1. Zugeführte Fluoridmenge: 3,68 mg F^- , entsprechend 0,5 l Karlsquelle. (Zufuhr auf nüchternen Magen).

2. Serumfluoridspiegel vor der Fluoridzufuhr:

Die Nüchternwerte im Serum lagen bei dieser Versuchsgruppe zwischen 0,006 und 0,016 ppm mit einem Mittelwert von 0,012 ppm.

3. Maximalkonzentration im Serum:

Sie wurde in dieser Versuchsreihe bereits nach einer halben Stunde erreicht und mit 0,115 ppm bestimmt. Lediglich eine Versuchsperson (Nr. 5) zeigte ein abweichendes Verhalten, indem der Spitzenwert nach einer Stunde bestimmt wurde.

4. Im Vergleich zum vorhergehenden Versuch war die Streuung der Einzelwerte im Meßzeitraum 1/2 Stunde und 1 Stunde geringer.

5. Auch hier fiel im weiteren Verlauf die Serumkonzentration rasch ab, so wurden zum Beispiel nach 4 Stunden nur noch 32 % der Maximalkonzentration gemessen.

6. Die Fluoridkonzentration im Serum betrug nach 24 Stunden 0,014 ppm, damit wurde der Ausgangswert von 0,012 ppm nur geringgradig überschritten.

7. Fluoridspiegel im Speichel vor Fluoridzufuhr:

Die Nüchternwerte im Speichel lagen zwischen 0,005 und 0,037 ppm mit einem Mittelwert von 0,019 ppm.

8. Die Analyse der Fluoridspiegel im Speichel zeigte ein zur Serumkinetik analoges Verhalten.

Auch hier wurde die Maximalkonzentration nach einer halben Stunde erreicht (von allen VP), sie betrug 0,083 ppm.

Im weiteren Verlauf fiel die Konzentration ebenfalls rasch ab, nach einer Stunde bereits war ein Abfall auf 0,043 ppm zu verzeichnen. Nach 4 Stunden konnten nur noch 37 % der Maximalkonzentration nachgewiesen werden.

Nach 24 Stunden lag der erneut bestimmte Nüchternwert mit 0,013 ppm unter dem Ausgangswert von 0,019 ppm.

Die Abbildungen 4 und 5 stellen graphisch die Konzentrationsprofile in Serum und Speichel dar, einen direkten Vergleich enthält die Abbildung 6. Die Einzelwerte sind in den Tabellen 6 und 7 festgehalten.



Abb. 4

Fluoridkonzentration im Serum nach einmaliger Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle ($\hat{=}$ 3,68 mg F^-) auf nüchternen Magen.



Abb. 5

Fluoridkonzentration im Speichel nach einmaliger Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle ($3,68 \text{ mg } F^-$) auf nüchternen Magen.

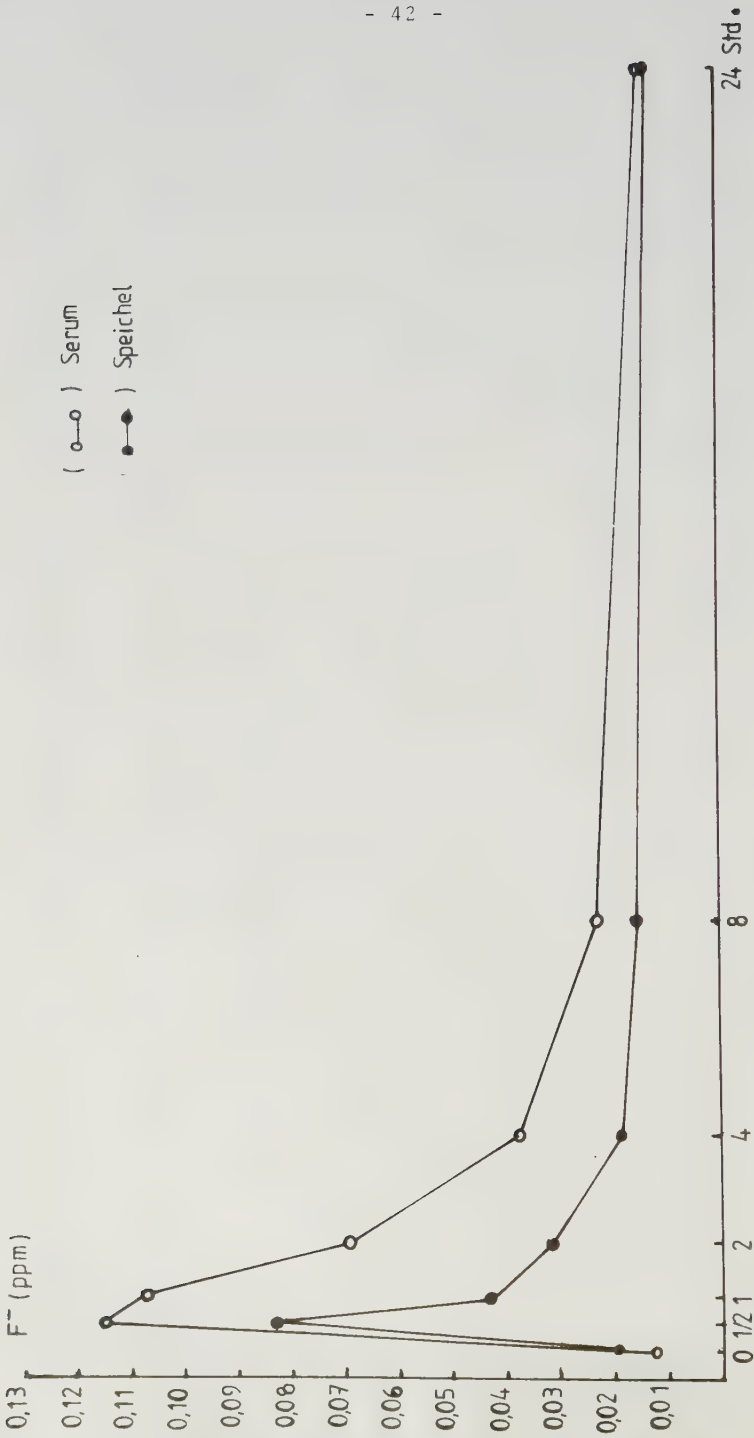


Abb. 6
Fluoridkonzentration in Serum und Speichel nach einmaliger Zufuhr von 3,68 mg Fluorid.

9. Beobachtete Störfaktoren:

Wie ausgeprägt exogene Faktoren die Konzentrationsprofile beeinträchtigen können, soll anhand der Abbildung 7 verdeutlicht werden.

Die VP 2 war an einem Ulcus duodeni erkrankt, wegen ausgeprägter Nüchternschmerzen nahm sie kurz vor der Zufuhr der Karlsquelle zwei Beutel eines Magnesium- und Aluminiumhydroxid enthaltenden Antazidums (Maaloxan^R) ein. Es resultierten im Vergleich zu den übrigen VP wesentlich niedrigere, aber prolongiert erhöhte Fluoridspiegel in Serum und Speichel.

Ein weiterer möglicher Störfaktor wurde bei den VP 5 und 6 ermittelt. Diese putzten sich mit einer fluoridhaltigen Zahnpaste kurz vor dem Speichelsammeln für den 24 - Stunden - Wert die Zähne. Die gemessenen Fluoridspiegel im Speichel lagen mit 1,4 bzw. 0,078 ppm erheblich über dem Durchschnittswert der übrigen VP mit 0,013 ppm. Die Höhe des Serumfluoridspiegels wurde dadurch nicht beeinflusst. In der Statistik und den graphischen Darstellungen blieben diese "Ausreisserwerte" unberücksichtigt.

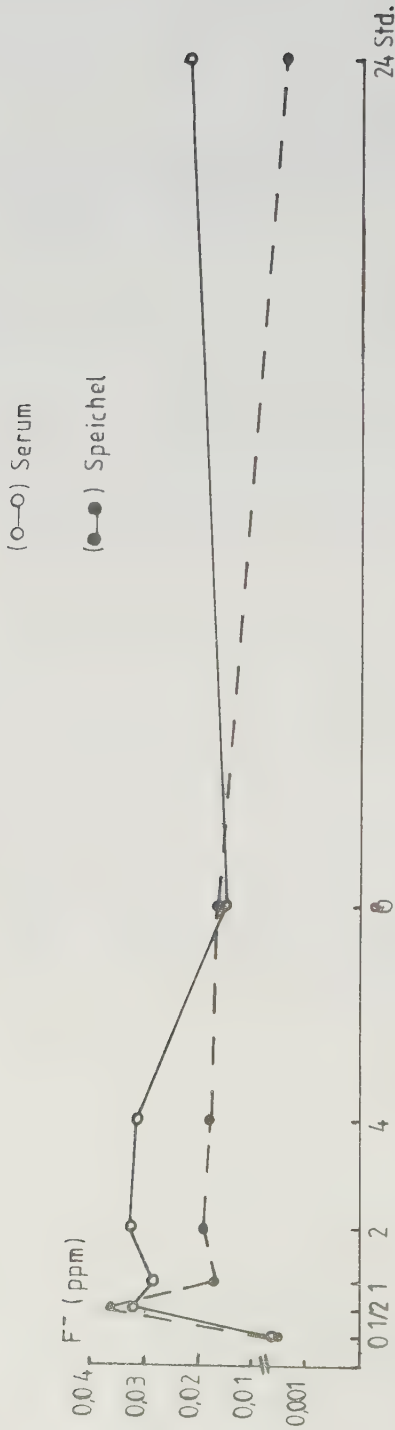


Abb. 7

Deutlich veränderte Konzentrationsprofile von Fluorid in Serum und Speichel nach gleichzeitiger Zufuhr von Karlsquelle und Antacidum (Maaloxan^R).

V. Fluoridspiegel im Serum und Urin, sowie Gesamt-Fluorid-ausscheidung im 24 - Stunden - Urin unter längerdauernder Zufuhr eines fluoridhaltigen Mineralwassers (Karlsquelle). An den in der Abbildung 2 angegebenen Tagen erfolgte die Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle, entsprechend einer Fluoridmenge von 3,69 mg täglich. Den VP war es freigestellt, ob sie das Wasser nüchtern oder postprandial tranken, einzige Bedingung war, daß die Aufnahme bis spätestens 10^h des jeweiligen Versuchstages beendet war.

Die Serumproben wurden jeweils morgens nüchtern entnommen, die Urinsammelphase begann ebenfalls morgens nach dem Entleeren der Blase. Die Zeitpunkte der Entnahme von Serum und Urinproben (24-Std.-Sammelurin) sind der Abbildung 2 zu entnehmen.

1. Serumfluoridspiegel vor Versuchsbeginn:

Die ermittelten Serumfluoridspiegel vor Fluorexposition reichten von 0,017 bis 0,036 ppm mit einem Mittelwert von 0,026 ppm.

2. Verhalten der Serumfluoridspiegel während der prolongierten Fluoridzufuhr:

Am ersten Tag nach Beginn der Fluoridexposition stieg der mittlere Serumfluoridspiegel von 0,026 auf 0,032 ppm.

Nach drei Tagen Fluoridzufuhr wurden die höchsten Serumfluoridspiegel während der gesamten Versuchsreihe gemessen. Sie lagen im Mittel bei 0,069 ppm und folglich kam es zu einer Verdreifachung des Ausgangswertes. Bei der Berechnung dieses Maximalwertes (S_2) wurde der Meßwert von VP 3 nicht berücksichtigt, da es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um

einen Ausreisser handelt, dessen Ursache unklar ist. Ebenso wurde der S_2 -Wert von VP 4 nicht verwendet, da diese aus Versehen eine doppelt so hohe Fluoriddosis zu sich genommen hatte. Im weiteren Versuchsverlauf lagen die nach jeweils 2-tägiger Fluoridbelastung gemessenen Werte unter dem Ausgangswert. Desweiteren ergab sich im Vergleich zu den Serumspiegeln nach 2-tägiger Fluoridkarenz ein nur sehr geringer Anstieg: S_3 von 0,017 auf 0,023 ppm (S_4) und S_5 von 0,021 ppm auf 0,024 ppm (S_6). Am Versuchsende lag nach 5-tägiger Fluoridkarenz der Serumspiegel mit 0,016 ppm deutlich unter dem Ausgangswert. Die Einzelwerte sind in der Tabelle 8 festgehalten, die graphische Darstellung erfolgt in der Abbildung 8.

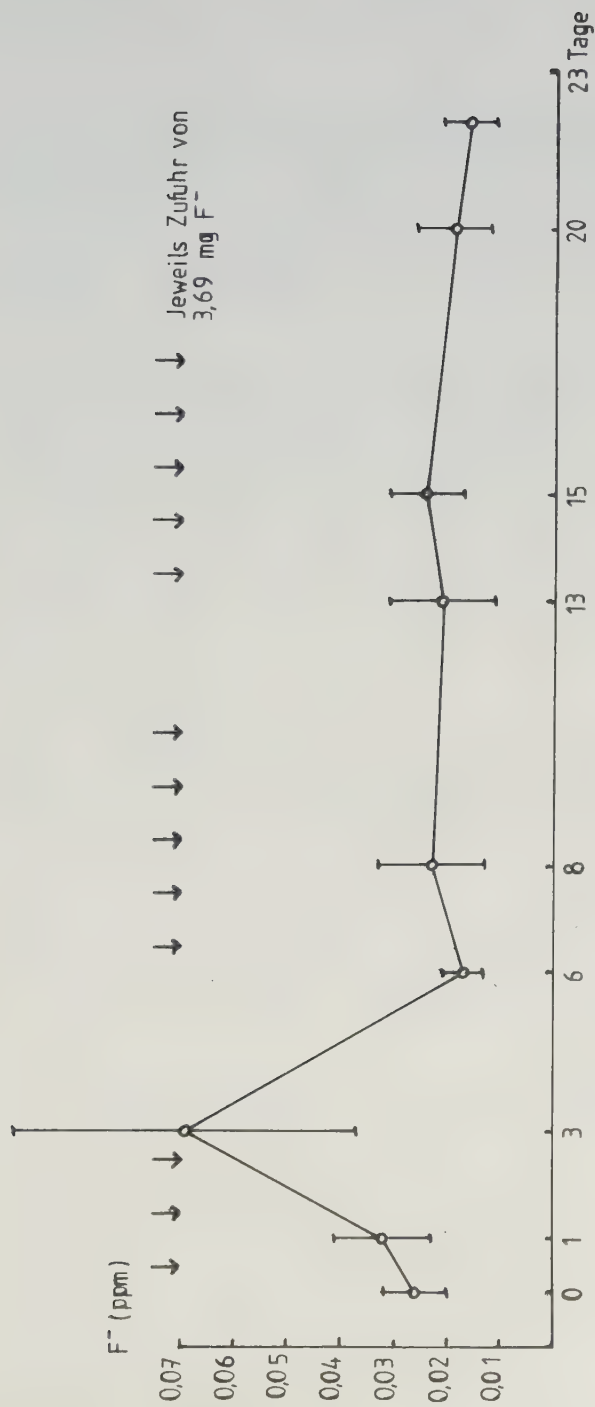


Abb. 8

Fluoridkonzentration im Serum unter prolongierter Fluoridzufuhr.

3. Urinfluoridspiegel vor Versuchsbeginn:

Der Fluoridgehalt des Urins vor Fluoridexposition wurde mit 0,140 - 0,475 ppm mit einem Mittelwert von 0,264 ppm gemessen.

4. Verhalten des Urinfluoridspiegels und der Gesamtfluoridausscheidung im 24 - Stunden - Urin während der prolongierten Fluoridzufuhr:

Im Versuchsverlauf kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Urinfluoridspiegels und der Fluoridausscheidung im 24 - Stunden - Urin. Der Urinfluoridspiegel stieg von einem Ausgangswert von 0,264 ppm auf ein Maximum von 1,291 ppm am Versuchsende, dementsprechend kam es zu einem adäquaten Anstieg der Gesamtfluoridausscheidung im 24 - Stunden - Urin. Hier lag der Nullwert bei 0,513 mg F⁻, am Versuchsende betrug die gesamte in 24 Stunden ausgeschiedene Fluoridmenge 2,623 mg. Dies entspricht einem Anstieg auf das Fünffache.

5. Urinfluoridausscheidung und Gesamtfluoridausscheidung im 24 - Stunden - Urin nach Beendigung der prolongierten Fluoridzufuhr:

Nach vorausgegangener 3-tägiger Fluoridkarenz lag am Ende der Versuchsphase der Urinfluoridspiegel bei 0,425 ppm und war damit noch deutlich höher als der Wert vor Versuchsbeginn (0,264 ppm).

Die Gesamtfluoridausscheidung im 24 - Stunden - Urin zeigte am Versuchsende mit 0,574 mg/die keinen entscheidenden Unterschied zu dem Wert von 0,513 mg/die vor Versuchsbeginn.

Die Abbildungen 9 und 10 stellen die Verläufe des Fluoridspiegels im Urin und der Fluoridausscheidung im Urin dar, die Einzelwerte sind in den Tabellen 9 und 10 enthalten.

6. Wiederfindungsraten des zugeführten Fluorids im Urin:

Wie bereits anfänglich erwähnt, betrug die jeweils täglich zugeführte Fluoridmenge 3,69 mg. Setzt man diese Menge in prozentuale Relation zu der über den Urin ausgeschiedenen Menge in 24 Stunden, so läßt sich errechnen, daß zu Versuchsbeginn etwa 45 % des zugeführten Fluorids über den Urin ausgeschieden wird. Im weiteren Verlauf der Versuchsreihe steigert sich dieser Anteil auf etwa 62 %.

Einzelwerte in Tabelle 11.

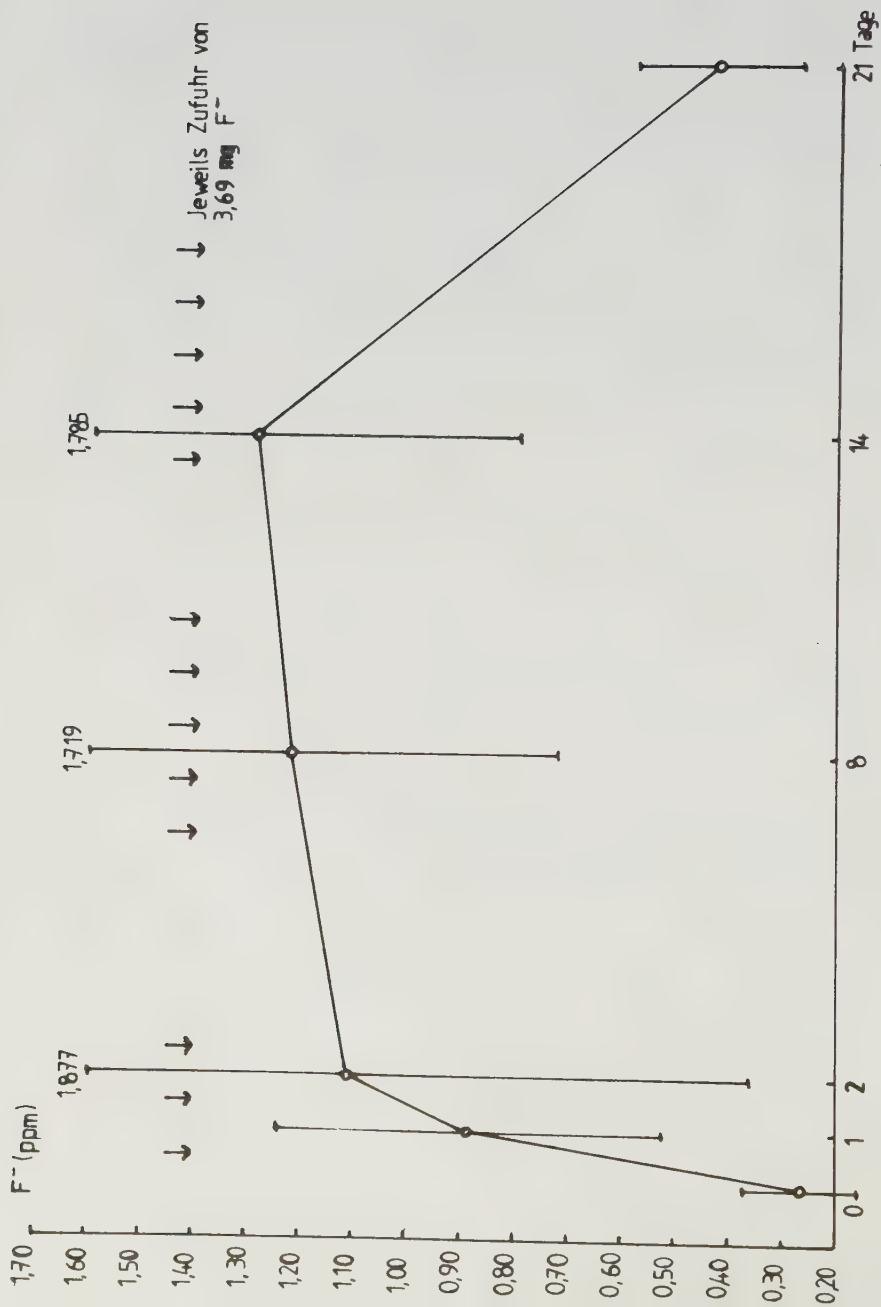


Abb. 9

Fluoridkonzentration im Urin unter prolongierter Fluoridzufuhr.

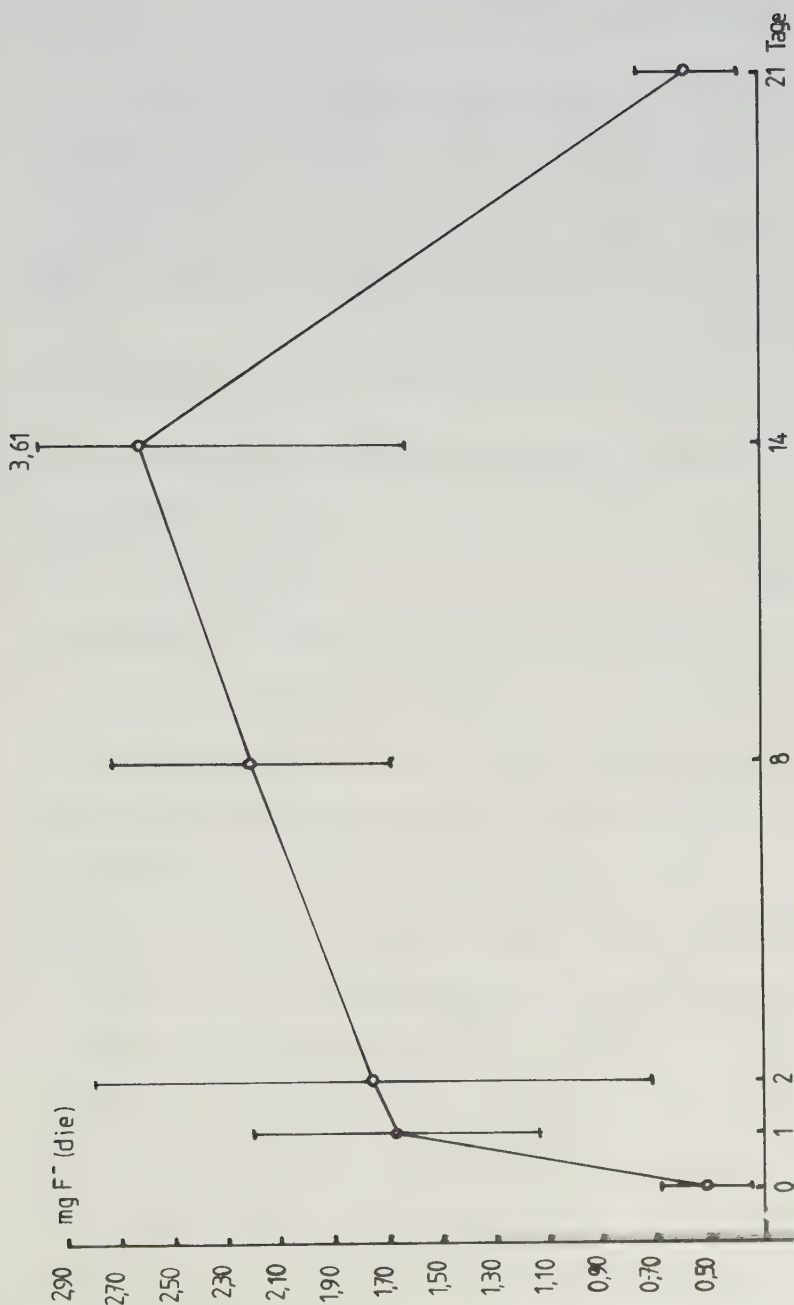


Abb. 10
Fluoridausscheidung (mg/die) im 24-Std.-Urin unter prolongierter Fluoridzufuhr.

E. BEWERTUNG UND DISKUSSION

Eine der Zielsetzungen dieser Arbeit war, grundlegendes Wissen über Bedeutung, Vorkommen, Aufnahme, Ausscheidung, Bilanzregulierung, Wirkungen und Toxizität von Fluoriden für den Menschen anhand einer Literaturübersicht zusammenzustellen. Die Literatur über Fluoride ist derart umfangreich, daß sich daraus zwei Schlüsse ziehen lassen:

Fluorid zählt zu den weitgehendst und gründlichst untersuchten Spurenelementen.

Eine vollständige Zusammenstellung der existierenden Literatur würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, eine Beschränkung auf ausgewählte Literaturstellen war daher notwendig.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit sollten Basisdaten über Fluoridkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten Serum, Speichel und Urin gewonnen werden. Das zweite Ziel der Experimente war, Veränderungen dieser Basisdaten durch einmalige oder wiederholte Zufuhr eines fluoridhaltigen Mineralwassers, der Karlsquelle aus Bad Griesbach, zu erfassen und mit bereits vorliegenden Daten zu vergleichen und zu bewerten. Aus der Synopsis der theoretisch und experimentell gewonnenen Erkenntnisse sollen folgende Fragen über die Bedeutung der Fluoride in natürlich fluoridhaltigen Mineralwässern, insbesondere bei Verwendung zu Langzeittrinkkuren, beantwortet werden:

Ist die langfristige Fluoridzufuhr in dieser Form toxisch für den Menschen?

Erscheint die langfristige Fluoridzufuhr in dieser Form geeignet für die Osteoporoseprophylaxe und für die Kariesreduktion?

Beeinträchtigen die im verwendeten Mineralwasser vorhandenen Begleitungen die Fluoridresorption?

I. Bestimmung des Fluoridgehaltes der Karlsquelle.

Bei den an drei unterschiedlichen Abfülldaten gewonnenen Wasserproben wurden jeweils unterschiedliche Fluoridgehalte gemessen:

Am 9.6.1981: 7,25 ppm.

Am 14.6.1981: 7,38 ppm.

Am 22.11.1982: 7,36 ppm.

Im Vergleich zur Erstanalyse durch das Institut für Wasserchemie der TU München von 1971, die einen Fluoridgehalt von 7,99 ppm ergab, erscheinen diese Werte niedriger, werden aber durch Kontrollanalysen desselben Institutes bestätigt, die 1981 einen Mittelwert von 7,55 ppm ergaben.

Die Gründe für schwankende Fluorspiegel liegen in der physikalisch und geologisch bedingten Schwankungsbreite des Mineralgehaltes von natürlichen Gewässern. Die vom Gesetzgeber zugelassene Differenz von 20 % wird diesen Gegebenheiten gerecht. Mit der gewählten Methode ließen sich sehr schnell stabile Potentiale erzielen, so daß die Meßdauer gering und die gewonnenen Ergebnisse gut reproduzierbar waren.

II. Bestimmung des Fluoridgehaltes des Leitungswassers der Stadt Passau.

Die Messung von sechs Proben erbrachte einen durchschnittlichen Fluoridgehalt des Trinkwassers von 0,181 ppm. Damit ist dieses Wasser als fluoridarm einzustufen. Eine Beeinflussung der Basisspiegel in Serum, Speichel und Urin sowie der kinetischen Versuche kann damit ausgeschlossen werden. Auch hier ließen sich mit der gewählten Methode rasche und zuverlässige Ergebnisse erzielen.

III. Bestimmung des Nüchternfluoridspiegels im Serum.

Aus den drei verschiedenen Versuchsreihen, an denen 22 VP teilnahmen, ließ sich ein Durchschnittswert von 0,016 ppm ermitteln. Die intraindividuelle Streuung ist sehr groß, der niedrigste Wert wurde mit 0,001 und der höchste mit 0,037 ppm gemessen. Die Abweichungen von den Mittelwerten sind insgesamt aber sehr gering. In der Literatur werden Werte in derselben Größenordnung erwähnt.

Patz 1975 (47) : 0,016 ppm.

Fuchs 1975 (20) : 0,010 ppm.

Taves 1968 (63) : 0,010 - 0,020 ppm.

Taves 1966 (62) : 0,013 ppm.

Smith und Gardner (59) lieferten bereits 1951 mit Werten von 0,014 ppm bei einem Trinkwassergehalt von 0,06 ppm und 0,040 ppm bei einem solchen von 1,36 ppm bis heute gültige Analysedaten. Damit bestätigt sich die von Taves (62) geäußerte Vermutung, daß die früher angenommenen Serumfluoridspiegel, wie z.B. von Singer und Armstrong (57) 1960 angegeben

mit 0,14 - 0,26 ppm, um das Fünf- bis Zehnfache zu hoch seien. Die Gründe dafür liegen in der damals noch unzureichenden, weil zu wenig empfindlichen Methode.

Die eigenen Werte ergeben damit eine sehr gute Korrelation mit den in der Literatur relevanten Angaben und zeigen, daß die gewählte Methode gute Ergebnisse liefert.

Eine Einschränkung ist allerdings zu machen, in niedrigen Konzentrationsbereichen dauert es in der Regel sehr lange, bis ein stabiles Elektrodenpotential erreicht wird, Meß-dauern von einer halben Stunde und mehr pro Probe sind keine Seltenheit, sondern eher die Regel.

IV. Bestimmung des Nüchternfluoridspiegels im Speichel.

Die bei 7 VP gewonnenen Meßdaten erbrachten einen Mittelwert von 0,019 ppm. Die intraindividuelle Streuung war mit Werten von 0,005 - 0,031 ppm ähnlich groß wie bei den Serumspiegeln, die Abweichung von den Mittelwerten ist im Vergleich dazu allerdings etwas höher. Die eigenen Meßwerte stimmen mit den in der Literatur beschriebenen völlig überein.

Patz 1975 (47) : 0,021 ppm.

Shannon et al. 1973 (55) : 0,015 - 0,022 ppm.

Shannon und Edmonds 1972 (54) : 0,014 ppm.

Yao und Grøn 1970. (68) : 0,011 - 0,033 ppm.

Grøn et al. 1968 (24) : 0,01 - 0,05 ppm.

Auch hier zeigt sich wie bei den Werten für die Serumfluoridspiegel, daß in älteren Arbeiten die Speichelfluoridspiegel fünf- bis zehnfach zu hoch angegeben sind.

Als Beispiel für ältere Angaben seien die folgenden Autoren angeführt.

Martin und Hill 1950 (36) : 0,11 - 0,35 ppm.

Mc Clure 1962 (38) : 0,10 - 0,14 ppm.

Gedalia et al. 1963 (21) : 0,17 ppm.

Zu der gewählten Methode können insgesamt dieselben positiven und auch negativen Aussagen gemacht werden wie für die Methodik der Fluoridbestimmung im Serum. Ein Faktor, der die Probengewinnung manchmal erschweren kann, ist die Schwierigkeit einzelner VP, rein serösen Speichel, der nicht mit Nahrungsresten und Sputum vermischt ist, zu gewinnen.

V. Tagesprofile der Serumfluoridspiegel nach einmaliger Fluoridzufuhr.

Erste Profiluntersuchungen von Fluoridspiegeln im Plasma nach einmaliger Fluoridzufuhr unternahmen Carlson und Mitarbeiter (10) im Jahre 1960. Sie applizierten radioaktiv markiertes Fluorid (F^{18}) und stellten fest, daß eine sehr rasche Resorption stattfand, die Maximalspiegel wurden innerhalb einer Stunde erreicht. Nach 4 Stunden lagen die gefundenen Werte noch über der Ausgangskonzentration.

Hall (25) verfolgte 1963 über insgesamt 4 Stunden die Plasmafluoridspiegel nach einmaliger Gabe von NaF. Die Spitzenwerte wurden nach 35 Minuten erreicht und betrugen das Sechsfache des Ausgangswertes. Nach 4 Stunden waren die Meßwerte noch höher als der Nüchternwert.

Ekstrand et al. (14) untersuchten 1977 die Plasmafluoridspiegel über 24 Stunden nach Verabreichung unterschiedlich hoher Fluoriddosen. Sie stellten fest, daß die zugeführten Fluoride sehr rasch resorbiert wurden, daraus resultierten Spitzenwerte, die innerhalb von 30 Minuten auftraten. Die Plasmafluoridverteilung war gekennzeichnet durch eine rasche Initialphase, gefolgt von einer langsamen Phase mit Halbwertszeiten von 2 - 9 Stunden.

Henschler et al. (27) verabreichten 1975 ebenfalls unterschiedlich hohe Fluoridmengen in Form von NaF. (0,5 - 100 mg). Die Spitzenwerte wurden nach 30 Minuten gemessen, es folgte eine rasche Eliminationsphase über einen Zeitraum von 4 - 6 Stunden. Die Elimination folgt bei Plasmakonzentrationen von höher als 0,1 ppm einer Exponentialfunktion.

Zu denselben Ergebnissen kam Patz (47) 1975. Die Gipfelwerte traten mit großer Einheitlichkeit nach 30 Minuten auf. Daran schloß sich eine Phase rascher Elimination, die nach Zufuhr hoher Dosen einer Exponentialfunktion mit einer Halbwertszeit von etwa 4 Stunden folgte. Erhöhte Konzentrationen fanden sich noch 6 - 8 Stunden nach Fluoridaufnahme.

In der eigenen Arbeit wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten Reihe wurden 6 VP nach dem krankenhausüblichen Frühstück je 0,5 l Karlsquelle, entsprechend einer Fluoridmenge von 3,69 mg, zugeführt. Die Spitzenwerte im Serum wurden bei 2 VP nach 30 Minuten, bei den übrigen nach einer Stunde gefunden. Sie betrugen im Mittel das Zehnfache des Ausgangswertes.

Es folgte eine Phase rascher Elimination, nach 4 Stunden wurden nur noch 33 % des Spitzenwertes gemessen. In der letzten Phase war die Elimination langsam, nach 24 Stunden lag der durchschnittliche Serumspiegel mit 0,014 ppm noch geringgradig höher als der Ausgangswert mit 0,011 ppm. An der zweiten Versuchreihe, die gleichzeitig der Ermittlung der Speichelkinetik diente, nahmen 7 VP teil. Diese erhielten auf nüchternen Magen ebenfalls 0,5 l Karlsquelle, diesmal mit einem Fluoridgehalt von 3,68 mg.

Hier wurden die Maximalspiegel bereits nach 30 Minuten erreicht, lediglich bei einer VP dauerte es 1 Stunde. Auch hier betrug der Anstieg etwa das Zehnfache. Die weitere Eliminationsphase verlief identisch zur ersten Versuchreihe. Nach 4 Stunden wurden noch 32 % der Maximalkonzentration gefunden. Der Ausgangsspiegel von 0,012 ppm wurde nach 24 Stunden mit 0,014 ppm nicht ganz erreicht.

Die Schwankungen der Einzelwerte in der frühen Resorptionsphase sind nach Fluoridzufuhr auf nüchternen Magen geringer.

Damit findet sich in beiden Versuchsreihen eine völlige Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Konzentrationsprofilverläufen. Daraus kann geschlossen werden, daß das in der Karlsquelle enthaltene Fluorid in derselben Höhe wie konventionelle Fluoridzubereitungen in Tablettenform oder in gelöster Form resorbiert wird.

Nach Aufnahme von Nahrung appliziertes Fluorid wird zwar etwas langsamer, aber vollständig resorbiert.

Dagegen resultierte bei gleichzeitiger Zufuhr von Fluorid und einem aluminium- und magnesiumhaltigen Antacidum ein wesentlich niedrigerer und atypischer Konzentrationsverlauf. Damit werden die Mitteilungen von Smith (58) und Brudevold (7) bestätigt, daß Aluminium und Magnesium die gastrointestinale Resorption von Fluorid durch Bildung von schwach resorbierbaren Al-F und Mg-F - Komplexen beeinträchtigen.

VI. Tagesprofile der Fluoridspiegel im Speichel nach einmaliger Fluoridzufuhr.

Erstmals 1960 verglichen Carlson und Mitarbeiter (10) die Fluoridkonzentrationen im Plasma und Speichel nach Applikation von radioaktiv markiertem Fluorid. Sie fanden in beiden Substraten Maximalkonzentrationen nach 1 Stunde, die Konzentrationen im Speichel lagen geringfügig unter den Plasmakonzentrationen.

Grøn et al. (24) führten 1968 vergleichende Untersuchungen über einen Zeitraum von 8 Stunden durch. Die Fluoridkonzentration im Speichel stieg rasch an, die Maximalwerte fanden sie nach 30 - 60 Minuten. Die Höhe der Maximalkonzentration war abhängig von der zugeführten Fluoridmenge. Sie lag nach 1,5 mg F⁻ bei 0,06 ppm, nach 5 mg F⁻ bei 0,2 ppm und nach 10 mg F⁻ bei 0,3 ppm. Im weiteren Verlauf fielen die Spiegel langsam ab, die Ausgangswerte waren nach 2 - 6 Stunden wieder erreicht.

Shannon und Edmonds (54) fanden 1972 nach Fluoridgaben von 1 - 10 mg Konzentrationsmaxima nach 40 - 50 Minuten, nach

4 Stunden lagen noch erhöhte Werte vor.

Brudevold et al. (7) beschrieben 1973 nach Zufuhr von 5 mg NaF rasche Konzentrationsanstiege mit einem Maximum von 0,2 ppm nach 50 Minuten. Die Spiegel fielen danach deutlich ab, die Ausgangswerte waren am Versuchsende nach 3 Stunden noch nicht erreicht.

Henschler und Mitarbeiter (27) konnten 1975 zeigen, daß der Verlauf der 24 - Stunden - Profile bei Plasma und Speichel völlig identisch ist. Die Profilverläufe selbst zeigten keine Abhängigkeit von der zugeführten Dosis. Nach 3 mg NaF lag der Spitzenwert im Speichel mit 0,07 ppm niedriger als der im Serum mit 0,011 ppm.

Patz (47) schrieb 1975: Mit großer Einheitlichkeit treten bei Erwachsenen und Kindern unabhängig von der zugeführten Dosis die Gipfelwerte im Speichel nach 30 Minuten auf. Plasma- und Speichelprofile sind völlig identisch.

Dieselben Beobachtungen konnten in der eigenen Arbeit gemacht werden. Nach Zufuhr von 3,68 mg F^- stieg die Konzentration im Speichel rasch an, die Konzentrationsmaxima waren nach 30 Minuten erreicht und lagen dann vierfach so hoch wie der Ausgangswert.

Im weiteren Verlauf fielen die Konzentrationen rasch ab, nach 4 Stunden konnten nur noch 22 % des Maximalwertes von 0,083 ppm gefunden werden. Von diesem Zeitpunkt an war der Abfall deutlich langsamer, der 24 - Stunden - Wert lag mit 0,013 ppm unter dem Ausgangswert von 0,019 ppm.

Der Verlauf der Konzentrationsprofile von Serum und Speichel kann damit als identisch bezeichnet werden. Auch die Tatsache, daß bis auf die Nüchternspiegel die Fluoridspiegel im Speichel etwas niedriger als die im Serum sind, ist so bestätigt.

Der bereits erwähnte atypische Konzentrationsprofilverlauf im Serum von VP 2 spiegelt sich im Speichelprofil wider. Die mit 0,078 und 1,4 ppm F^- massiv erhöhten Werte im Speichel der VP 5 und 6 nach 24 Stunden zeigen die Kontaminationsgefahr durch den Gebrauch fluoridhaltiger Zahnpasten an. Die dazu nicht adäquat erhöhten Serumfluoridspiegel bestätigen die Auffassung u.a. von Büttner (9), daß durch die Verwendung fluoridhaltiger Zahnpasten keine nennenswerte Fluoridbelastung erfolgt.

Der identische Verlauf der Konzentrationsprofile, sowie die vergleichbare Höhe der Nüchternfluoridspiegel von Serum und Speichel auch in den eigenen Versuchen unterstützen die Anregungen von Ekstrand (14), Henschler (27) und Patz (47), Fluorid bei der Kontrolle von Osteoporosepatienten und bei Massenuntersuchungen aus dem Speichel zu bestimmen.

VII. Fluoridspiegel im Serum unter längerdauernder Fluoridzufuhr.

Singer und Armstrong (57) stellten 1960 fest, daß die Fluoridspiegel im Blut bei Zufuhr von fluoridarmen und fluoridreichen Mineralwässern (bis 5 ppm) gleich hoch sind.

Ein Übersichtsartikel in der Zeitschrift "Das Gesundheitswesen" zieht 1971 das Resümee, daß der durchschnittliche

Fluoridgehalt des Plasmas konstant bleibt, selbst wenn der Fluoridgehalt des Trinkwassers von 0,15 - 2,5 ppm schwankt (12).

Büttner (8) beschreibt 1968 die Wirkung hoher Fluoriddosen von 70 mg täglich über 2 Jahre auf den Serumspegel. In keinem Fall lagen die Serumspegel langfristig über 0,5 ppm. Fischer et al. (16) bestimmten 1975 über 40 Wochen die Blutfluoridspiegel von Osteoporosepatienten, die täglich 50 mg NaF einnahmen. In den ersten zwei Wochen stiegen die Spiegel rasch an, nach einer Phase langsameren Anstiegs wurde der Gipfel in der 20. Woche mit 0,13 ppm erreicht, danach kam es zu einem kontinuierlichen Abfall.

Patz (47) erzeugte 1975 bei Ratten unter schneller und drastischer Fluoridzufuhr durch Anreicherung des Trinkwassers auf 100 ppm eine massive Skelettfluorose mit Fluoridwerten in der Knochenasche von 11000 ! ppm. Die maximale Fluoridkonzentration im Plasma wurde nach 90 Tagen erreicht und lag um 0,2 ppm.

Ericsson (15) wies 1973 darauf hin, daß unter Fluoridzufuhr die Plasmakonzentration langfristig nicht über 0,2 ppm liegen sollte, um eine theoretisch mögliche Beeinflussung von Enzymsystemen zu vermeiden.

In dieser Arbeit wurden über einen Zeitraum von zweieinhalb Wochen insgesamt 13 Einzelgaben von 0,5 l Karlsquelle mit einem Fluoridgehalt von 3,69 mg, also insgesamt 48 mg Fluorid verabreicht.

Nach den ersten drei Einzelgaben war die Fluoridkonzentration im Serum um das 2,6 fache angestiegen. Im weiteren Verlauf lagen die Serumwerte dann im Bereich des Nüchternwertes zu Versuchsbeginn.

Dies läßt den Schluß zu, daß eine längerfristige Einnahme von Fluoriddosen in der angegebenen Höhe nicht zu erhöhten Serumfluoridwerten führt. Auf keinen Fall ist zu erwarten, daß kritische Spiegel von über 0,2 ppm erreicht werden.

VIII. Fluoridspiegel und Fluoridausscheidung im Urin unter längerdauernder Fluoridzufuhr.

Im Literaturteil wurden bereits die Übersichten von Hodge et al. (28) und Patz (47) erwähnt, die zeigen, daß bei gleichbleibender und nicht extrem hoher Fluoridzufuhr eine lineare Korrelation zwischen täglicher Fluoridaufnahme und Ausscheidung über den Urin besteht.

Singer et al. (57) bestimmten 1969 den Fluoridgehalt im Urin mit einem Mittelwert von 0,95 ppm, die Standardabweichung war mit 0,4 groß. Von der täglich zugeführten Fluoridmenge wurden 60 % über den Urin ausgeschieden.

Muhler und Mitarbeiter (43) ermittelten 1966 den durchschnittlichen Fluoridgehalt des Urins mit 0,365 ppm und gaben die Gesamtausscheidung mit 0,391 mg täglich an.

Wespi und Bürgi (67) verglichen 1971 die Fluoridgesamtausscheidung im Urin an Personen, die innerhalb und außerhalb von Gebieten mit Trinkwasserfluoridierung lebten.

Ohne Trinkwasserfluoridierung fanden sich Werte von 0,58 mg, bei einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 1,0 ppm 0,89 mg.

Ekstrand und Mitarbeiter (14) gaben an, daß ungefähr 50 % der zugeführten Dosis im 24 - Stunden - Urin wiederzufinden waren.

Zu demselben Ergebnis kamen Fresenius et al. (18) 1979. Auch sie fanden 50 % der zugeführten Fluoriddosis im Urin wieder. Bei Aufnahme fluoridarmer (unter 0,01 mg F⁻/l) Trinkwässer lag die Fluoridausscheidung im Tagesurin im Bereich von 0,1 - 0,5 mg. Bei einem Trinkwassergehalt von 0,5 - 0,65 mg F⁻/l betrug diese Rate 0,2 - 0,8 mg. Ein Trinkwasserfluoridgehalt von 11 mg/l führte zu einem Anstieg der Ausscheidung auf etwa 3,5 mg täglich.

Damit fand sich eine hochsignifikante Anhängigkeit zwischen der Fluoridaufnahme und der Fluoridausscheidung über den Urin.

Parallel zu den Bestimmungen des Serumfluoridspiegels unter längerdauernder Fluoridzufuhr wurden auch die Fluoridkonzentration und die Gesamtfluoridausscheidung im 24 - Stunden - Sammelurin gemessen.

Vor Versuchsbeginn lag die Fluoridkonzentration im Urin bei 0,264 ppm, die Gesamtausscheidung betrug 0,51 mg täglich. Unter Fluoridzufuhr stiegen die Urinspiegel und die Gesamtausscheidung zunächst sehr rasch und dann langsamer weiter an, nach 2 Wochen hatten sich beide Parameter verfünffacht. Schon 3 Tage nach der letzten Fluoridzufuhr lag die Fluoridausscheidung über den Urin wieder im Ausgangsbereich.

45 - 62 % des zugeführten Fluorids wurden über den Urin ausgeschieden.

Die in dieser Versuchsreihe gefundenen Werte stimmen damit mit den aus der Literatur zu erwartenden völlig überein.

Die gewählte Methode erweist sich somit als geeignet, sie ist aber aufwendig in der Vorbereitung, desweiteren dauerte es bei trüben Urinen oft lange, bis stabile Potentiale erreicht waren.

Es hat sich gezeigt, daß bei Zufuhr leicht resorbierbarer Fluoride die Niere das wichtigste Organ zur Regulierung der Homöostase ist. Sie reagiert prompt auf die Erhöhung der Fluoridzufuhr mit gesteigerter Ausscheidung über den Urin. Dies erklärt auch den nur kurzfristigen Anstieg des Serumfluoridspiegels.

Die gleichartigen Profilverläufe des Fluoridgehaltes im Urin und der Fluoridgesamtausscheidung zeigen, daß die Fluoridausscheidung nicht vom Harnvolumen abhängig ist. Die erhebliche Streuung der Einzelwerte während der Phase der Fluoridzufuhr weisen auf die ausgesprochene Affinität des Fluorids zum Skelett hin. In deutlicher Altersabhängigkeit werden 30 - 50 % des aufgenommenen Fluorids im Skelett retiniert (8).

F. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Fluoride spielen in der Kariesprophylaxe und in der Therapie der Osteoporose eine wesentliche Rolle. Beobachtungen in Gebieten mit fluoridhaltigem Trinkwasser lassen darauf schließen, daß die langdauernde Zufuhr von niedrigen Fluoriddosen die Osteoporoserate senkt und eine Reduktion der Karieshäufigkeit bewirkt. Der Bedeutung von natürlich fluoridreichen und zu Trinkkuren geeigneten Mineralwässern für diese Indikationen wurde bisher zu wenig Beachtung geschenkt. Für die Beurteilung des Einflusses der fluoridhaltigen Karlsquelle in Griesbach im Rottal auf Fluoridionenkonzentrationen in Serum, Speichel und Urin wurden 24 - Stunden - und Langzeitprofile ermittelt.

Freie Fluoridionen wurden mit Hilfe elektrometrischer Methoden bestimmt.

1. Die Natrium-Hydrogencarbonathaltige Karlsquelle in Griesbach im Rottal weist Fluoridgehalte von 7,25 - 7,38 ppm auf. Im Vergleich dazu beträgt der Fluoridgehalt des Leitungswassers der Stadt Passau 0,181 ppm.

2. Die Basisfluoridspiegel von Serum und Speichel sind vergleichbar hoch.

3. Nach einmaliger Gabe von 0,5 l Karlsquelle sind deutliche Konzentrationsanstiege in Serum und Speichel zu verzeichnen. Bei Gabe auf nüchternen Magen werden die Gipfelwerte im Serum nach 30 Minuten, nach postprandialer Gabe nach 1 Stunde erreicht. Nach 4 - 8 Stunden sind noch erhöhte Werte

nachweisbar. Nach 24 Stunden sind keine Konzentrationserhöhungen mehr nachweisbar.

4. Die 24 - Stunden - Konzentrationsprofile von Serum und Speichel zeigen einen identischen Verlauf. Die Fluoridspiegel im Speichel sind dabei niedriger als die im Serum.

5. Unter längerfristiger Zufuhr der Karlsquelle kommt es initial zu einer Erhöhung des Serumfluoridspiegels. Im weiteren Verlauf liegt er in der Höhe des Basisspiegels.

Die Fluoridkonzentrationen und die 24 - Stunden - Gesamtausscheidung im Urin steigen um das Fünffache an. Schon wenige Tage nach Beendigung der Fluoridzufuhr liegt die Fluoridausscheidung über den Urin wieder im Normbereich. 45 - 62 % der zugeführten Fluoridmenge werden über den Urin ausgeschieden. Starke Schwankungen der Ausscheidungswerte der einzelnen Versuchsteilnehmer geben die unterschiedliche Fluoridaufnahme durch das Skelett wieder.

6. Die ermittelten Basiswerte in Serum, Speichel und Urin sind identisch mit den in der neueren Literatur angegebenen Werten.

7. Die gefundenen Konzentrationsprofile stimmen mit den aus herkömmlichen, leicht resorbierbaren Fluoridzubereitungen gewonnenen überein. Die enthaltenen Begleitungen stören damit die Fluoridresorption nicht.

8. Bei der Applikation von Fluoriden zu therapeutischen Zwecken ist die gleichzeitige Gabe von Calcium, Magnesium und Aluminium zu vermeiden, da dadurch die Fluoridresorption erheblich gestört wird.

9. Die Verabreichung von Fluoriden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf ständiger Kontrollen des Serumspiegels.

G. TABELLENANHANG

Erläuterung der Abkürzungen:

VP	Versuchspersonen
ppm	parts per million ($\mu\text{g/g}$)
$\bar{x}$	Mittelwert
s_n	Standardabweichung
s_{n-1}	Abweichung vom Mittelwert

Proben Nr.	1	2	3	4	5
	7,30	7,30	7,30	7,10	7,00
	6	7	8	9	10
	7,30	7,30	7,30	7,30	7,30
Statistik	$\bar{x}$	7,25			
	$+/-s_n$	0,10			
	$+/-s_{n-1}$	0,11			

Tabelle 1.

Fluoridkonzentration (ppm) Karlsquelle am 9.6.1981.

Proben Nr.	1	2	3	4	5
	7,30	7,30	7,30	7,40	7,30
	6	7	8	9	10
	7,40	7,40	7,40	7,50	7,50
Statistik	$\bar{x}$	7,38			
	$+/-s_n$	0,07			
	$+/-s_{n-1}$	0,08			

Tabelle 2.

Fluoridkonzentration (ppm) Karlsquelle am 14.6.1981.

Proben Nr.	1	2	3	4	5
Statistik	7,40	7,50	7,50	7,60	7,50
	6	7	8	9	10
	7,40	7,20	7,20	7,20	7,10
	$\bar{x}$		7,36		
	+/-s _n		0,16		
	+/-s _{n-1}		0,17		

Tabelle 3.

Fluoridkonzentration (ppm) Karlsquelle am 22.11.1982.

Proben Nr.	1	2	3	4	5	6
	0,175	0,180	0,180	0,188	0,184	0,181
Statistik	$\bar{x}$		0,181			
	+/-s _n		0,004			
	+/-s _{n-1}		0,004			

Tabelle 4.

Fluoridkonzentration (ppm) Leitungswasser der Stadt Passau
am 22.11.1982.

VP	0'	30'	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	24 ^h
1	0,017	0,053	0,100	0,086	0,037	0,026	0,003
2	0,022	0,073	0,144	0,084	0,056	0,035	0,006
3	0,011	0,047	0,088	0,060	0,027	0,013	0,018
4	0,002	0,083	0,076	0,046	0,020	0,012	0,014
5	0,001	0,140	0,120	0,060	0,032	0,030	0,026
6	0,014	0,150	0,115	0,066	0,037	0,023	0,018
Statistik							
$\bar{x}$	0,011	0,091	0,107	0,067	0,035	0,023	0,014
$+/-s_n$	0,008	0,040	0,022	0,014	0,011	0,008	0,008
$+/-s_{n-1}$	0,008	0,044	0,024	0,015	0,012	0,009	0,008

Tabelle 5.

Fluoridkonzentration (ppm) im Serum nach Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle, entsprechend 3,69 mg F⁻.

(Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen).

VP	0'	30'	1 ^h	2 ^h	4 ^h	8 ^h	24 ^h
1	0,010	0,140	0,120	0,100	0,065	0,036	0,019
2	0,006	0,032	0,028	0,032	0,031	0,015	0,022
3	0,013	0,100	0,100	0,088	0,050	0,021	0,001
4	0,012	0,135	0,090	0,058	0,036	0,019	0,022
5	0,014	0,090	0,150	0,060	0,035	0,001	0,001
6	0,014	0,110	0,095	0,055	0,020	0,024	0,019
7	0,016	0,115	0,085	0,055	0,018	0,031	0,013
Statistik							
$\bar{x}$	0,012	0,115	0,107	0,069	0,037	0,022	0,014
$+/-s_n$	0,003	0,018	0,022	0,018	0,016	0,011	0,009
$+/-s_{n-1}$	0,003	0,019	0,024	0,020	0,018	0,012	0,009

Tabelle 6.

Fluoridkonzentration (ppm) im Serum nach Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle, entsprechend, 3,68 mg F⁻.

(Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen).

VP 2 nicht in der Statistik.

VP	0'	30'	1 ^h	2 ^h	4 ^h	8 ^h	24 ^h
1	0,037	0,101	0,058	0,037	0,016	0,021	0,018
2	0,005	0,036	0,017	0,019	0,018	0,016	0,004
3	0,021	0,056	0,019	0,024	0,016	0,017	0,015
4	0,010	0,093	0,033	0,020	0,016	0,011	0,015
5	0,017	0,095	0,062	0,048	0,023	0,027	1,400
6	0,031	0,085	0,053	0,036	0,021	0,015	0,078
7	0,013	0,068	0,031	0,023	0,014	0,001	0,014
Statistik							
$\bar{x}$	0,019	0,083	0,043	0,031	0,018	0,015	0,013
$+/-s_n$	0,011	0,016	0,016	0,010	0,003	0,008	0,005
$+/-s_{n-1}$	0,011	0,017	0,017	0,011	0,004	0,009	0,005

Tabelle 7.

Fluoridkonzentration (ppm) im Speichel nach Zufuhr von 0,5 l Karlsquelle, entsprechend 3,68 mg F⁻.

(Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen).

VP 2 und 24 Std. Wert VP 5 und 6 nicht in der Statistik.

VP	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	S ₈
1	0,036	0,032	0,106	0,021	0,015	Entlassung aus Krankenh.			
2	0,034	0,036	0,068	0,014	0,035	0,015	0,039	0,019	0,025
3	0,025	0,021	0,285 ⁺	0,016	0,018	0,014	0,018	0,014	0,015
4	0,031	fehlt	0,148 ⁺	0,016	0,020	0,022	0,017	0,022	0,017
5	0,021	0,015	0,023	0,014	0,011	0,016	0,016	0,016	0,012
6	0,025	0,030	Abbruch der Versuchsreihe xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx						
7	0,029	0,034	0,025	0,012	0,011	0,017	0,028	0,019	E
8	0,017	0,028	0,065	0,018	0,021	0,020	0,020	0,014	0,011
9	0,020	0,048	0,086	0,016	0,042	0,016	0,025	0,014	0,018
10	0,025	0,040	0,107	0,024	0,032	0,045	0,027	0,035	E
Statistik									
$\bar{x}$	0,026	0,032	0,069	0,017	0,023	0,021	0,024	0,019	0,016
$+/-s_n$	0,006	0,009	0,032	0,004	0,010	0,010	0,007	0,007	0,005
$+/-s_{n-1}$	0,006	0,010	0,035	0,004	0,011	0,010	0,008	0,007	0,005

Tabelle 8.

Fluoridkonzentration (ppm) im Serum nach prolongierter Fluoridzufuhr.

⁺Statistik in der Spalte S₂ ohne die Werte der VP 3 (unerklärlicher Ausreißer) und VP 4 (Protokollverletzung).

VP	U ₀	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	U ₅
1	0,170	0,210	0,180	0,850	Entlassung	
2	0,475	1,450	2,800	2,300	1,800	0,600
3	0,310	0,900	0,380	0,825	1,000	0,330
4	0,280	0,650	0,725	0,850	1,200	0,650
5	0,240	0,900	0,380	0,850	1,400	(+)
6	0,170	0,650	1,100	Abbruch des Versuches		
7	0,160	0,950	0,900	0,800	1,950	0,200
8	0,290	1,250	1,250	1,450	1,100	(+)
9	0,140	0,600	1,500	1,300	0,280	0,430
10	0,400	1,300	1,925	1,750	1,600	0,340
Statistik						
$\bar{x}$	0,264	0,881	1,114	1,219	1,291	0,425
$+/-s_n$	0,105	0,361	0,763	0,500	0,494	0,157
$+/-s_{n-1}$	0,111	0,380	0,804	0,530	0,528	0,172

Tabelle 9.

Fluoridkonzentration (ppm) im Urin nach prolongierter Fluoridzufuhr.

+) Defektes Aufbewahrungsgefäß, deshalb kein Material.

	VP 1	VP 2	VP 3	VP 4	VP 5	VP 6	VP 7	VP 8	VP 9	VP 10
U ₀ -Vol/1 24h	4,00	1,90	1,40	1,90	1,25	1,85	2,42	1,70	4,30	1,22
U ₀ -F ⁻ /mg 24h	0,68	0,90	0,43	0,53	0,30	0,31	0,39	0,49	0,60	0,49
U ₁ -Vol/1 24h	6,20	1,38	1,85	1,50	2,00	1,00	1,90	1,78	4,00	1,55
U ₁ -F ⁻ /mg 24h	1,30	2,00	1,66	0,90	1,80	0,65	1,80	2,22	2,40	2,01
U ₂ -Vol/1 24h	2,00	1,27	2,00	1,25	2,05	1,48	2,50	2,20	1,50	1,40
U ₂ -F ⁻ /mg 24h	0,36	3,56	0,76	0,91	0,78	1,63	2,25	2,75	2,25	2,69
U ₃ -Vol/1 24h	1,97	1,29	2,30	2,45	2,16	x	3,10	1,72	1,13	1,70
U ₃ -F ⁻ /mg 24h	1,67	2,97	1,90	2,08	1,84	x	2,48	2,49	1,47	2,97
U ₄ -Vol/1 24h	x	1,65	2,00	2,05	1,65	x	2,50	2,25	4,20	1,70
U ₄ -F ⁻ /mg 24h	x	2,97	2,00	2,46	2,31	x	4,87	2,47	1,18	2,72
U ₅ -Vol/1 24h	x	1,15	1,50	1,27	x	x	2,12	x	1,70	0,81
U ₅ -F ⁻ /mg 24h	x	0,69	0,49	0,83	x	x	0,42	x	0,73	0,27
Statistik	U ₀	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	U ₅				
$\bar{x}$	0,51	1,67	1,76	2,21	2,62	0,57				
+/-s _n	0,17	0,54	1,04	0,52	0,99	0,19				
+/-s _{n-1}	0,18	0,56	1,10	0,55	1,06	0,21				

Tabelle 10.

Fluoridausscheidung in mg im 24-Stunden-Sammelurin nach prolongierter Fluoridzufuhr.

VP	U_1-F^-/mg 24h	%	U_2-F^-/mg 24h	%	U_3-F^-/mg 24h	%	U_4-F^-/mg 24h	%
1	1,30	35,2	0,36	9,8	1,67	45,4	x	x
2	2,00	54,2	3,56	96,4	2,97	80,4	2,97	80,5
3	1,66	45,1	0,76	20,6	1,90	51,4	2,00	54,2
4	0,90	24,2	0,91	24,6	2,08	56,4	2,46	66,7
5	1,80	48,8	0,78	21,1	1,84	49,4	2,31	62,2
6	0,65	17,6	1,63	44,1	x	x	x	x
7	1,80	48,9	2,25	61,0	2,48	67,2	4,87	132,1
8	2,22	60,3	2,75	74,5	2,49	67,6	2,47	67,1
9	2,40	65,0	2,25	61,0	1,47	39,8	1,18	31,9
10	2,01	54,6	2,69	73,0	2,97	80,6	2,72	73,7
Statistik								
$\bar{x}$		45,4		48,6		59,8		62,3
$+/-s_n$		14,5		27,4		14,0		14,6
$+/-s_{n-1}$		15,3		28,9		14,8		15,8

Tabelle 11.

Wiederfindungsrate in % Fluorid im Urin unter prolongierter Fluoridzufuhr. Als 100 % Bezugswert wird die zugeführte Fluoridmenge von 3,69 mg angenommen.

Der U_4 -Wert von VP 7 wurde nicht für die Statistik verwendet.

H. LITERATUR

1. AESCHLIMANN, M.I., GRUNT, J.A., CRIGLER, J.F.:
Effects of Sodium fluoride on the clinical course and metabolic balance of an infant with Osteogenesis Imperfecta Congenita.
Metabolism 15, 905-907 (1966)
2. APPLICATIONSBULLETIN No. 5 A:
Determination of fluoride in drinking water using TISAB (with CDTA). Fa. ORION
3. AUERMANN, E.:
Untersuchungen über die Gesamtfluoraufnahme des Menschen.
Dtsch.Ges.wesen 27, 86-90 (1972)
4. BELL, M.E., LUDWIG, T.G.:
Ingestion from water. In: Fluorides and Human Health 25,
WHO Geneva (1970)
5. BERNSTEIN, D.S., LADOWSKY, N., HOGSTED, D.M., GURI, C.D.,
GURI, C.D., STARE, F.J.:
Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. J. Amer.med.Ass. 198, 499-504 (1966)
6. BRAUN, W., DÖNHARDT, A.:
Vergiftungsregister, 2. Auflage.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
7. BRUDEVOLD, F., BAKHOS, Y., GRØN, P.:
Fluoride in human saliva after ingestion of Aluminium Chloride and Sodium Fluoride or Sodium Monofluorophosphate.
Archs. oral Biol. 18, 699-706 (1973)
8. BÜTTNER, W.:
Der Fluorstoffwechsel bei niedriger und hoher Zufuhr von Fluoriden.
DZZ 23, 123-128 (1968)
9. BÜTTNER, W., SCHÜLKE, S., SOYKA, S.:
Toxicity of fluoride-containing dentifrices, in the present status of caries prevention by fluoride-containing dentifrices.
In: MÜHLEMANN, H.R., KÖNIG, K.G. (ed), Caries Symposium Zürich.
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, 92-99 (1961)
10. CARLSON, C.H., ARMSTRONG, W.D., SINGER, L.:
Distribution and excretion of radiofluoride in the human.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 104, 235-242 (1960)
11. DAMBACHER, M.A., HAAS, H.G.:
Grundlagen der Osteoporosebehandlung mit Fluorid, Therapie der Osteoporose mit Fluorid.
DMW 101, 502-506 (1976)

12. Das öffentliche Gesundheitswesen:
Fluoride und menschliche Gesundheit. 33, 173-183 (1971)
13. DEAN, H.T.:
Domestic water and dental caries. II. A study of 2832 white children, aged 12-14 years, of 8 suburban Chicago Communities, including *Lactobacillus acidophilus* studies of 1761 children. US Publ. Health Rep. 56, 761 ff. (1941)
14. EKSTRAND, J., ALVÁN, G., BORÉUS, L.O., NORLIN, A.:
Pharmakokinetics of Fluoride in Man after Single and Multiple oral Doses.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 12, 311-317 (1977).
15. ERICSSON, Y., GYDELL, K., HAMMARSKIÖLD, Th.:
International Research Communications Systems 17-15-4 (1973)
16. FISCHER, M., FALKENSAMER, Ch., TAUSCH, G., EL EISCH, I.A.:
Verhalten des Blutfluoridspiegels bei langzeitiger Verabreichung hoher Fluoriddosen in Retardform.
Therapiewoche 27, 6359-6360 (1977)
17. FRANKE, J., RUNGE, H., FENGLER, F., REMPEL, Z.:
Ergänzung zum Thema "Fluorosis" im Beitrag "Knochenstoffwechselstörungen".
Z. Orthop. 111, 221-224 (1973)
18. FRESENIUS, W., SCHNEIDER, W., RÖDER, R.:
Quantitative Untersuchungen über die Fluorid-Ausscheidung im Urin nach dem Genuß von Wasser mit verschiedenen Fluoridgehalten.
Z. Lebensm. Unters. Forsch. 169, 106-110 (1979)
19. FRY, B.W., TAVES, D.R.:
Serum fluoride analysis with the fluoride electrode.
J. Lab. clin. Med. 75, 1020-1025 (1970)
20. FUCHS, Ch., DORN, D., FUCHS, Ch.A., HENNING H.-V., Mc INTOSH, Ch., SCHELER, F.:
Fluoride determination in plasma by ion selective electrodes: A simplified method for the clinical laboratory.
Acta Clinica Chimica 60, 157-167 (1975)
21. GEDALIA, I., YARDENT, J., GERSHON, I.:
Dental caries rate and fluoride content of dental calculus and saliva.
J. Amer. dent. Ass. 66, 525-531 (1963)
22. GOODMAN and GILMANS:
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Sixth Edition.
Macmillan Publishing. New York, Toronto, London.
1546-1547 (1980)

23. GRIESER, N.:
Fluoride in Lebensmitteln.
Med. Ernährung 6, 30-39 (1965)
24. GRØN, P., Mc CANN, H.G., BRUDEVOLD, F.:
The direct determination of fluoride in human saliva by
a fluoride electrode.
Archs. oral Biol. 13, 203-213 (1968)
25. HALL, R.J.:
The spectrophotometric determination of sub-microgram
amounts of fluorine in biological specimens.
Analyst 88, 76-79 (1963)
26. HENSCHLER, D.:
Toxikologische Aspekte der kollektiven Fluoranwendung.
DZZ 23, 104-111 (1968)
27. HENSCHLER, D., BÜTTNER, W., PATZ, J.:
Absorption, distribution in body fluids and bioavailability
of fluoride.
In: KUHLENCORDT, F., KRUSE, H.P.:
Calcium Metabolism, Bone and Metabolic Bone Diseases.
Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. (1975)
28. HODGE, H.C., SMITH, F.A., GEDALIA, I.:
Excretion of fluorides.
In: Fluorides and Human Health.
WHO. Geneva. 141-161 (1970)
29. JOLLY, S.S.:
Hydric fluorosis in Punjab (India)
In: VISCHER, Th.:
Fluoride in Medicine.
Hans Huber. Bern, Stuttgart, Vienna. (1970)
30. JUNCOS, L.I., DONADIO, J.V.:
Renal Failure and Fluorosis.
JAMA 222, 783-785 (1972)
31. KRUSE, H. P., KUHLENCORDT, F., RINGE, J.D.:
Ergebnisse einer Langzeittherapie der primären Osteoporose
mit Natriumfluorid.
DMW 103, 248-252 (1978)
32. LANG, K.:
Biochemie der Ernährung.
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag. Darmstadt. (1974)
33. LARGENT, E.J.:
Fluorosis. The Health Aspects of Fluorine Compounds.
Ohio State University Press. Columbus Ohio. (1961)
34. LONGWELL, J.:
The fluoridation of public water supplies.
Chemical and technical aspects.
Roy. Soc. Health J. 77, 361-374 (1957)

35. MACHLE, W., SCOTT, E.W., LARGENT, E.J.:
The absorption and excretion of fluorides.
I. The normal fluoride balance.
J. Ind. Hyg. 24, 199-204 (1942)
36. MARTIN, D.J., HILL, I.N.:
The Evanston dental caries study.
V. The fluorine content of saliva and its relationship to
(A) oral Lactobacillus counts and (B) the prevalence of
dental caries.
J. dent. Res. 29, 291 (1950)
37. Mc CLURE, F.J.:
Fluorine in foods. Survey of recent data.
US Publ. Health Rep. 64, 1061-1074 (1949)
38. Mc CLURE, F.J.:
Domestic water and dental caries.
II. Fluoride in human saliva.
In: Fluoride drinking waters.
Publ. Health Service Publication No. 825, 361 (1962)
39. Mc CLURE, F.J., KINSER, C.A.:
Fluoride domestic waters and systemic effects.
II. Fluorine content of urine in relation to fluorine in
drinking water.
Publ. Health Rep. 59, 1575 (1944)
40. Mc CLURE, F.J., Mc CANN, H.C., LEONE, N.C.:
Expressive fluoride in water and bone chemistry.
Publ. Health Rep. 73, 741-746 (1958)
41. MOELLER, P.F., GUDJONSSON, Sk.V.:
Massive fluorosis of bones and ligaments.
Acta radiol. 13, 269 (1932)
42. MÜHLEMANN, H.R.:
Die kariesprophylaktische Wirkung der Aminfluoride.
Quintess. Zahnärztl. Lit., Ref. Nr. 3192, Heft 5-8 (1967)
43. MUHLER, J.C., STOOKEY, G.K., SPEAR, L.B., BIXLER, D.:
Blood and Urinary Fluoride studies following the ingestion
of single dosages of fluoride.
Journal of Oral Therapeutics and Pharmacology 2,
241-260 (1966)
44. NEEFUS, J.D., CHOLAK, J., SALTZMANN, B.E.:
The Determination of Fluoride in Urine using a Fluoride-
Specific Ion Electrode.
American Industrial Hygiene Association Journal 31,
96-99 (1970)
45. OSIS, D., KRAMER, L., WIATROWSKY, E., SPENCER, H.:
Dietary Fluoride Intake in Man.
J. Nutr. 104, 1313-1318 (1974)

46. PARSONS, V., CHOUDHURY, A.A., WASS, J.A.H., VERNON, A.:
Renal Excretion of Fluoride in Renal Failure and after
Renal Transplantation.
British Medical Journal 1, 128-130 (1975)
47. PATZ, J.:
Pharmakokinetische Untersuchungen zum Fluoridstoffwechsel.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart. (1975)
48. REUTTER, F.W., SIEBENMANN, R., PAJAROLA, M.:
Fluoride in Osteoporosis.
In: VISCHER, Th.:
Fluoride in Medicine.
Hans Huber. Bern, Stuttgart, Vienna. (1970)
49. ROHOLM, K.:
Fluorine intoxication: a clinical hygienic study.
H.K. LEWIS, Co. London. (1937)
50. SAN FILIPPO, F.A., BATTISTONE, G.C.:
The fluoride content of a representative diet of the young
adult male.
Clin. Chim. Acta 31, 453-457 (1971)
51. SCHENK, R.K., MERZ, W.A., REUTTER, F.W.:
Fluoride in Osteoporosis.
In: VISCHER, Th.:
Fluoride in Medicine.
Hans Huber. Bern, Stuttgart, Vienna (1970)
52. SCHMIDT, H.J.:
Irrige Meinungen der Opposition zur Verwendung der Fluoride
als Massenprophylaktikum gegen den Zahnkariesbefall.
Deutsche Dokumentationsstelle für zahnärztliches Schrifttum.
Nr. 130, 3. Auflage. Stuttgart. (1978)
53. SCHWEINSBERGER, R.A., MUHLER, J.C.:
Fluoridaufnahme aus Zahnpasten.
J. Ped. 51, 634-637 (1957)
54. SHANNON, I.L., EDMONDS, E.J.:
Effect of fluoride dosage on human parotid saliva fluoride
levels.
Arch. Oral Biol. 17, 1303-1306 (1972)
55. SHANNON, I.L., SUDDICK, R. P., EDMONDS, E.J.:
Effect of rate of gland function on parotid saliva fluoride
concentration in the human.
Caries Res. 7, 1 (1973)
56. SIMONEN, O., LAITINEN, O.:
Does Fluoridation of Drinking Water Prevent Bone Fragility
and Osteoporosis?
Lancet 8452, 432-434 (1985)

57. SINGER, L., ARMSTRONG, W.D.:
Regulation of human plasma fluoride concentration.
J. Appl. Physiol. 15, 508 (1960)
58. SMITH, F.A.:
Metabolism of Inorganic Fluoride.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Vol. XX/1.
Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York (1966)
59. SMITH, F.A., GARDNER, D.E.:
Investigations on the metabolism of fluoride.
I. The determination of fluoride in blood.
J. dent. Res. 30, 182 (1951)
60. STEVENSON, C.A., WATSON, A.R.:
Fluoride osteosclerosis.
Amer. J. Roentgen 78, 13-18 (1957)
61. STRUBELT, O.:
Die Toxizität der Fluoride.
DMW 110, 730-736 (1985)
62. TAVES, D.R.:
Normal human serum fluoride concentrations.
Nature 211, 192 (1966)
63. TAVES, D.R.:
Determination of submicromolar concentrations of fluoride
in biological samples.
Talanta 15, 1015 (1968)
64. THIEBAUD, M., ZENDER, R., COURVOISIER, B., BAUD, C.A.,
JACOT, C.:
The action of fluoride on diffuse bone atrophies.
In: VISCHER, Th.:
Fluoride in Medicine.
Hans Huber. Bern, Stuttgart, Vienna. (1970)
65. VISCHER, Th., BERNHEIM, C., GUERDJIKOFF, C., WETTSTEIN, P.,
LAGIER, R.:
Industrial fluorosis.
In: VISCHER, Th.:
Fluoride in Medicine.
Hans Huber. Bern, Stuttgart, Vienna. (1970)
66. WEATHERELL, J.A.:
Fluoride and Skeletal and Dental Tissues
In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XX/1.
Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York (1966)
67. WESPI, H.J. BÜRGI, W.:
Salt-Fluoridation and Urinary Fluoride Excretion.
Caries Res. 5, 89-95 (1971)

68. YAO, K., GRØN, P.:
Fluoride concentrations in duct saliva and in whole saliva.
Caries Res. 4, 321 (1970)
69. ZIPKIN, I., Mc CLURE, F.J., LEONE, N.C., LEE, W.A.:
Fluoride deposition in human bones after prolonged
ingestion of fluoride in drinking water.
US Publ. Health Rep. 73, 732-740 (1958).

Ich danke Herrn Prof. Dr. Schnizer und Herrn Prof. Dr. Drexel für die Überlassung des Themas der Arbeit, dem ehemaligen Chefarzt der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Passau, Herrn Dr. Fischer sowie Herrn RA Hartl von der Mineralbrunnengesellschaft Griesbach im Rottal für die organisatorische Unterstützung.

LEBENS LAUF

Johann Eduard Hutsteiner

Am 14. Juli 1948 kam ich als Sohn der Eheleute Johann Hutsteiner, Landwirt und Zimmermann, und Franziska Hutsteiner, geb. Atzesberger in Hartmannsreuth, Kreis Passau zur Welt.

Besuch der Volksschule Gossingerreut von 1954 - 1960.

Von 1960 - 1969 Besuch des Hum. Gymnasium Leopoldinum in Passau.

Studium der Medizin von 1970 - 1976 an der Universität Regensburg und an der TU München. 1977 Medizinalassistent am Krankenhaus Schrobenhausen.

1978 - 1980 Dienst als Sanitätsoffizier/Arzt in Neuburg an der Donau und München.

Ab 1981 Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin an der I. Med. Klinik der TU München und am Bundeswehr-Krankenhaus München und seit 1.1.1986 wieder an der I. Med. Klinik der TU München.

